

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. W. Spann

**CADMIUMKONZENTRATION IM BLUT UND RENALE
CADMIUMAUSSCHIEDUNG BEI NIERENGESUNDEN UND
NIERENKRANKEN PATIENTEN, SOWIE
CADMIUMKONZENTRATION IN LEBER- UND
NIERENGeweBE ALS MASS FÜR DIE CADMIUMBELASTUNG
DER BEVÖLKERUNG IM RAUM AUGSBURG**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Gilek
aus
Augsburg
Jahr
1988



Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. W. Spann

Cadmiumkonzentration im Blut und renale Cadmiumausscheidung bei
nierengesunden und nierenkranken Patienten, sowie Cadmiumkonzentration in
Leber- und Nierengewebe als Maß für die Cadmiumbelastung der Bevölkerung im
Raum Augsburg

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Gilek
aus
Augsburg
Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil. G. Drasch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Spann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. H. Gruhl

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 02. 1988

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554816_0073

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Das Element Cadmium	1
1.2.	Verwendung von Cadmium	1
1.3.	Cadmium in der Umwelt	1
1.3.1.	Cadmium im Boden	2
1.3.2.	Pflanzenverfügbarkeit	3
1.3.3.	Cadmium-Verunreinigung in Nahrung und Trinkwasser	4
1.4.	Cadmium-Aufnahme durch den Menschen	5
1.5.	Kinetik des Cadmiums im menschlichen Körper	6
1.5.1.	Resorption über die Lunge	6
1.5.2.	Resorption über den Gastrointestinaltrakt	6
1.5.3.	Transport und Verteilung	7
1.5.4.	Ausscheidung von Cadmium	7
1.6.	Die toxische Wirkung von Cadmium auf den Menschen	8
1.6.1.	Die akute Cadmium-Intoxikation	8
1.6.2.	Die chronische Cadmium-Intoxikation	8
1.7.	Carcinogenität, Teratogenität, Mutagenität von Cadmium	9
1.8.	Untersuchungen zur Feststellung einer Cadmium-Intoxikation	10
2.	Fragestellung	11

3.	Untersuchungsmaterial	12
4.	Untersuchungsmethoden	13
4.1.	Probengewinnung	13
4.2.	Probenvorbereitung	13
4.3.	Probenmessung	14
4.3.1.	Messung des Cadmiums	14
4.3.1.1.	Messung des Cadmiums in Blut und Urin	15
4.3.1.2.	Messung des Cadmiums in Leber- und Nierengewebe	16
4.3.2.	Messung des β_2 -Mikroglobulins im Spontanurin	17
4.3.3.	Messung des Gesamtproteins im Spontanurin	17
5.	Meßergebnisse	18
5.1.	Patienten mit Serumcreatininwerten im Referenzbereich ("Nierengesunde") Cadmium im Blut - Cadmium im Urin - β_2 -Mikroglobulin im Urin Protein im Urin	18
5.2.	Patienten mit erhöhten Serumcreatininwerten ("Nierenkranke") Cadmium im Blut - Cadmium im Urin - β_2 -Mikroglobulin im Urin Protein im Urin	25
5.3.	Sektionsmaterial Cadmium in der Leber - Cadmium in der Nierenrinde - Cadmium im Nierenmark	30
6.	Auswertung der Meßergebnisse und Diskussion	33

6.1.	Cadmium-Konzentration im Blut 33.1.1 Häufigkeitsverteilungen - Mediane und Referenzbereich Häufigkeitsverteilungen nach Altersklassen - Geschlechtsabhängigkeit	33
6.2.	Cadmium-Konzentration im Urin Häufigkeitsverteilungen - Mediane und Referenzbereich Häufigkeitsverteilungen nach Altersklassen - Geschlechtsabhängigkeit	37
6.3.	Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin	41
6.4.	Ausscheidung von Gesamtprotein	43
6.5.	Korrelationen zwischen der Cadmium in Blut und Urin, sowie der β_2 -Mikroglobulin- und Proteinausscheidung im Urin.	45
6.6.	Bestimmung der Cadmium-Konzentration in der Leber Häufigkeitsverteilung, Median	47
6.7.	Bestimmung der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde Häufigkeitsverteilung, Median	49
6.8.	Bestimmung der Cadmium-Konzentration im Nierenmark Häufigkeitsverteilung, Median	51
6.9.	Gesamtkörperbelastung mit Cadmium	53
6.9.1.	Ermittlung des Umrechnungsfaktors von Feuchtgewicht auf Trockengewicht für Leber, Nierenrinde und Nierenmark	53
6.9.2.	Gesamtkörperbelastung	54
6.10.	Korrelationen zwischen der Cadmium-Konzentration in der Leber, in der Nierenrinde, im Nierenmark und der Gesamtkörperbelastung	59
6.11.	Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere, sowie Gesamtkörperbelastung in Abhängigkeit von der Leber- und Nieren-erkrankung	60

6.11.1.	Einfluß einer Lebererkrankung auf die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere	61
6.11.2.	Einfluß einer Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere	63
6.12.	Vergleich der Meßergebnisse mit den Angaben anderer Autoren.	65
6.12.1.	Cadmium im Blut	65
6.12.2.	Cadmium im Urin	66
6.12.3.	Cadmium in der Leber	66
6.12.4.	Cadmium in der Niere	67
6.12.5.	Gesamtkörperbelastung mit Cadmium	70
7.	Zusammenfassung	71
8.	Literaturverzeichnis	73

1. Einleitung

1.1. Das Element Cadmium

Cadmium (Cd) ist ein Element der 2. Nebengruppe im Periodensystem mit der Ordnungszahl 48 und dem Atomgewicht 112,41. Es kommt in folgenden natürlichen Isotopen vor:

106 (1,25 %), 108 (0,88 %), 110 (12,39 %), 111 (12,75 %), 112 (24,07 %), 113 (12,26 %), 114 (28,86 %), 116 (7,58 %).

Cadmium ist ein silberweißes, glänzendes, ziemlich weiches und plastisch verformbares Metall von der Dichte 8,65. Es schmilzt bei 321°C und siedet bei 767°C. In der Erdkruste gehört es zu den seltenen Elementen. Das wichtigste cadmiumhaltige Mineral ist die Cadmiumblende (CdS). Daneben tritt es häufig mit dem chemisch ähnlichen Zink vergesellschaftet auf. Das Element wurde 1817 von Stromeyer im Zinkoxid entdeckt. In seinen chemischen Verbindungen tritt Cadmium zweiwertig auf (1).

1.2. Verwendung von Cadmium

Weltweit wurden 1980 ca. 20.000 t Cadmium produziert. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich ca. 2.400 t Cadmium verarbeitet, und zwar für folgende Zwecke:

Cadmium-Pigmente ca. 30 %, Cadmium-Stabilisatoren für PVC ca. 18 %, Galvanotechnik ca. 20 %, Nickel-Cadmium-Batterien ca. 15 %, Legierungen ca. 5 %, für sonstige Produkte wie Gleichrichter, Glas und anderes ca. 12 % (2).

1.3. Cadmium in der Umwelt

Wesentlich für die Beurteilung der Cadmium-Belastung des Menschen ist die Kenntnis der Cadmium-Emissionen, welche direkt oder über die Nahrungskette indirekt auf den Menschen einwirken. Das Umweltbundesamt (2) gibt für die Bundesrepublik Deutschland folgende Emissionen an, wobei auf eine mögliche erhebliche Fehlerquote hingewiesen wird:



Abluft	ca. 90 t/a
Abwasser	ca. 160 t/a
Abfall	ca. 160 t/a
Phosphatdünger	ca. 65 t/a

Für die Cadmium-Emissionen in der Abluft sind überwiegend Hochtemperaturprozesse verantwortlich. So schätzt das Umweltbundesamt (2) die jährliche Cadmium-Emission aus der Eisen-, Stahl- und NE-Metallverhüttung auf 50 t, aus Feuerungsanlagen (Kohle, Heizöl) auf ca. 35 t und aus Müllverbrennungsanlagen auf 5 t Cadmium.

Das Cadmium in den Abwässern gelangt zum größten Teil direkt in die Flüsse. Die jährliche Cadmium-Fracht des Rheins wird auf ca. 250 t geschätzt. Cadmiumhaltiges Abwasser, welches der Kläranlage zugeführt wird, wird zu 60 - 90 % im Klärschlamm zurückgehalten und gelangt zum Teil als "Dünger" auf die Felder und damit in die Nahrungskette. Man nimmt an, daß die Bodenbelastung an Cadmium durch den Klärschlamm in der Bundesrepublik Deutschland ca. 13 t pro Jahr beträgt. Die zu Phosphatdünger verarbeiteten Rohphosphate enthalten in unterschiedlichen Mengen Cadmium - durchschnittlich 25 mg/kg. Hieraus ergibt sich eine jährliche Bodenbelastung für die landwirtschaftlich genutzte Fläche der Bundesrepublik Deutschland von ca. 65 t (2).

1.3.1. Cadmium im Boden

Der Mensch nimmt Cadmium hauptsächlich über die Nahrung auf. Deshalb spielt die Bodenbelastung eine besondere Rolle, da über das Erdreich Cadmium in die Nahrung gelangt. Seit der Industrialisierung im letzten Jahrhundert ist die Cadmium-Konzentration des Bodens von einem natürlichen Gehalt von ca. 0,1 mg/kg Boden heute auf das ca. 4-fache angestiegen.

Man rechnet heute mit einer jährlichen Bodenbelastung für die Bundesrepublik von ca. 180 t Cadmium. Diese setzt sich zusammen aus:
Abluft 90 t
Klärschlamm 13 t
Phosphatdünger 65 t.
andere Quellen wie:
Bewässerungswasser, Straßenablauf, Reifenabrieb 10 t.

Dies führt zur Erhöhung des Gehaltes an Cadmium um 0,1 mg/kg Erdboden in jeweils 20 - 30 Jahren.

Zu beachten gilt allerdings, daß in Ballungsgebieten eine wesentlich höhere Bodenbelastung auftritt, da der Hauptteil der Luftemissionen in der Nähe der Emittenten niedergeht, der anfallende Klärschlamm meist in unmittelbarer Nähe der Kläranlage ausgebracht wird und in der Umgebung der Ballungszentren ein besonders intensiver Ackerbau mit hohen Düngergaben erfolgt. Dies führt zu einer ca. 6-fach höheren Bodenkonzentration an Cadmium in Ballungsgebieten gegenüber den durchschnittlichen Werten, in besonders belasteten Gebieten werden Konzentrationen bis zu 50 mg Cd/kg Boden erreicht (2).

1.3.2 Pflanzenverfügbarkeit

Die Pflanze nimmt das Cadmium sowohl über die Blätter (ca. 30 %), als auch über die Wurzeln (ca. 70 %) auf. Für die Cadmium-Aufnahme in die Pflanze spielt neben der Bodenbelastung auch der pH-Wert des Bodens eine entscheidende Rolle (4). So steigt die Aufnahme von Cadmium über die Wurzeln bei Erniedrigung des pH-Wertes um eine Einheit auf das 3 - 10-fache an (2).

Daher führt der durch Verbrennungs- und Autoabgase gebildete "saure Regen" zu einer verstärkten Mobilisierung des Cadmiums im Boden und damit neben einem höheren Gehalt in den Pflanzen auch zu einer Verfrachtung des Cadmiums in tiefere Bodenschichten bis hin zum Grundwasser.

1.3.3. Cadmium-Verunreinigung in Nahrung und Trinkwasser

Der Cadmium-Gehalt in Nahrungsmitteln variiert beträchtlich. Im einzelnen werden folgende Werte angegeben, zusammengestellt aus Veröffentlichungen ab 1976 (3) :

		µg/kg Frischmasse	
Gemüse:	Kartoffeln	10 -	60
	Karotten	5 -	100
	Tomaten	6 -	30
	Kohl	4 -	19
Obst:	Äpfel	1 -	4
	Birnen	3 -	20
Getreide:	Weizen	5 -	80
	Reis	8 -	130

Ein Teil des Cadmiums haftet der Oberfläche an. Durch Waschen oder Schälen kann der Cadmiumgehalt der Nahrungsmittel um ca. 20 bis 30 % reduziert werden.

Für tierische Nahrungsmittel werden folgende Werte angegeben:

		µg/kg Frischmasse	
Milch		bis	2
Rindfleisch	1 -		20
Schweinefleisch	1 -		10
Rinderleber	50 -		1030
Rinderniere	200 -		1300
Fisch	1 -		100
Muscheln	70 -		600
Austern	100 -		1200

Hierbei fällt die Anreicherung des Cadmiums in Leber und Nieren der Säugetiere auf. Ebenso reichern Muscheln Cadmium in erheblichem Umfang an. Alle diese Werte stammen aus relativ unbelasteten Gebieten.

In belasteten Gebieten können die Cadmium-Werte um das 20-fache höher liegen (3).

Das Trinkwasser in der Bundesrepublik Deutschland enthält in der Regel nicht mehr als 5 µg/l. Der Durchschnittswert liegt bei ca. 1,5 µg/l (5;6). In stark belasteten Gebieten kann der in der Bundesrepublik festgelegte Grenzwert für Lebensmittelbetriebe von 6 µg/l (7) erreicht oder überschritten werden (8).

1.4. Cadmium-Aufnahme durch den Menschen

Etwa 70 % des vom Menschen aufgenommenen Cadmiums stammt aus pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Brot, Gemüse, Kartoffeln, Obst. Aus dem durchschnittlichen Nahrungs- und Getränkeverzehr der Bevölkerung läßt sich eine tägliche Cadmium-Aufnahme berechnen. Diese beträgt für die Bundesrepublik Deutschland ca. 50 (30 - 60) µg Cd/d (9 bis 11). Der Anteil des Trinkwassers ist mit ca. 2 - 3 µg Cd/d zu veranschlagen. Desweiteren nehmen Raucher bei einem täglichen Zigarettenkonsum von ca. 20 Stück ca. 2 - 3 µg Cd/d zusätzlich über den Zigarettenrauch auf (12; 13).

Von der WHO/FAO werden als maximal tolerierbare Höchstmenge 57 - 71 µg Cd/d vorgeschlagen (13). Dies bedeutet, daß dieser Wert in der Bundesrepublik Deutschland bereits erreicht, in einigen Belastungsgebieten bereits überschritten ist (8).

1.5. Kinetik des Cadmiums im menschlichen Körper

1.5.1. Resorption über die Lunge

Genaue Messungen über die pulmonale Resorptionsquote beim Menschen liegen nicht vor. Sicher hängt die Absorption von der Teilchengröße des Aerosols ab. Teilchen mit einer Größe um 10 µm werden noch zu ca. 5 % in den Alveolen abgelagert (14). Zudem zeigen Tierversuche, daß wasserlösliche Cadmium-Salze wie CdCl_2 besser absorbiert werden als wasserunlösliche, wie z.B. CdO (15).

Die pulmonale Resorptionsrate beim Menschen wurde aus der erhöhten Körperbelastung von Rauchern gegenüber Nichtrauchern - untersucht an Leichen - geschätzt (16; 17). Ebenso wurde aus den Cadmium-Konzentrationen im Blut bei Rauchern und Nichtrauchern die über die Lunge resorbierte Cadmium-Menge errechnet (18). Für Zigarettenrauch wurde gefunden, daß 25 - 50 % der inhaliierten Cadmium-Menge resorbiert wird.

1.5.2. Resorption über den Gastrointestinaltrakt

Die größte Rolle für die Cadmium-Belastung des Menschen spielt, wenn man von berufsbedingter Exposition absieht, die Cadmium-Aufnahme durch Essen und Trinken. In einer Studie mit oral verabreichtem radioaktiven Cadmium wurde nachgewiesen, daß durchschnittlich ca. 6 % (4,7 - 7,0 %) des oral aufgenommenen Cadmiums im Magen-Darm-Trakt resorbiert wurden (19). Niedrige Eisen-, Calcium- und Proteingehalte der Nahrung erhöhen die Cadmium-Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt um den Faktor 2 - 3 (20). Ebenso scheint die Art der Cadmium-Protein-Bindung in der Nahrung eine Rolle für die Resorptionsrate zu spielen (20).

1.5.3. Transport und Verteilung

Resorbiertes Cadmium wird zunächst an Albumin gebunden (21) und hauptsächlich von der Leber aufgenommen. Es induziert die Bildung von Metallothionein, einem sulfhydrylgruppenhaltigen Protein mit einem Molekulargewicht von 6.500 Dalton.

24 Stunden nach Exposition findet man Cadmium an dieses Protein gebunden, welches zum größten Teil in der Leber verbleibt (22 - 24). Ein Teil des Cadmium-Thioneins wird in das Blut abgegeben und zur Niere transportiert, wo es glomerulär filtriert und in den proximalen Tubuli rückresorbiert wird. Hierbei reichert sich das Cadmium hauptsächlich in der Nierenrinde an (25).

Ein Teil des in der Niere an Metallothionein gebundenen Cadmiums wird von lysosomalen Enzymen aus der Proteinbindung freigesetzt. Man nimmt an, daß, eine Schädigung der Tubuluszellen ausgelöst wird, wenn die Konzentration an freiem Cadmium einen bestimmten Wert überschreitet. Dies führt schließlich zu einer Nephropathie (s. Kap. 1.6) (26).

Neben Leber und Niere enthalten auch alle übrigen Organe Cadmium. Bei Langzeitbelastung mit niedriger Dosierung findet man ca. $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ des gesamten Körper-Cadmiums in den Nieren, $\frac{1}{6}$ in der Leber, $\frac{1}{5}$ in den Muskel und den Rest in den übrigen Organen (27; 28).

Im Blut befindet sich Cadmium zu ca. 97 % in den Erythrozyten und Leukozyten gebunden. Im Plasma lassen sich lediglich 3 % nachweisen. Cadmium passiert die Placentaschranke (30).

1.5.4. Ausscheidung von Cadmium

Der Cadmium-Gehalt der Faeces gibt in erster Linie das oral aufgenommene, nicht absorbierte Cadmium wieder. Die Ausscheidung resorbierten Cadmiums über die Galle und die Darmmucosa liegt etwa in der Größenordnung wie die Ausscheidung über den Urin (3).

Die Urinausscheidung soll mit der Gesamtkörperbelastung und der resorbierten Dosis korrelieren (31). Nur ein Teil der täglich resorbierten

Cadmiummenge wird täglich ausgeschieden, der Rest wird in der Leber, in den Nieren und in den Muskeln eingelagert (s.o.). Die Halbwertszeit für im Körper abgelagertes Cadmium liegt in folgenden Größenordnungen: Muskulatur ca. 30 Jahre, Nieren 10 - 30 Jahre, Leber 5 - 15 Jahre (32 - 34).

1.6. Die toxische Wirkung von Cadmium auf den Menschen

Man muß zwischen einer akuten und einer chronischen Intoxikation unterscheiden. Ferner spielt es eine Rolle, ob das Cadmium inhalativ oder oral aufgenommen wurde.

1.6.1. Die akute Cadmium-Intoxikation

Akute Vergiftungen treten heute aufgrund einer verbesserten Arbeitshygiene nur noch selten auf. Die akute inhalative Cadmium-Vergiftung verläuft je nach Schweregrad, von Reiz- und Entzündungserscheinungen der Atemwege über Benommenheit, Fieber, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit bis hin zum Lungenödem. Selten werden hierbei Leber- und Nierenfunktionsstörungen gefunden. In einzelnen Fällen kann beim Verschlucken von Cadmium-Staub auch Erbrechen und Durchfall auftreten (35). Die akute orale Cadmium-Vergiftung, welche früher häufiger wegen cadmierter Speisenbehälter gesehen wurde, verläuft unter dem Bild einer akuten Gastroenteritis. Es wurden Störungen des Wasserhaushaltes, Kreislaufversagen, akutes Nierenversagen, Leberschaden und cardiopulmunale Funktionsstörungen beschrieben (3, 36 - 38).

1.6.2. Die chronische Cadmium-Intoxikation

Schäden durch fortgesetzte Cadmium-Belastung treten sowohl an den Lungen, als auch - besonders wegen der Akkumulation - in den Nieren auf. Die Lungenschäden sind meist arbeitsbedingt und reichen von Reizerscheinungen der oberen Luftwege bis zum Lungenemphysem.

Nierenschäden zeigen sich vor allem in Proteinurie, wobei neben der Ausscheidung niedermolekularer Proteine mit einem Molekulargewicht von 10 - 40.000 Dalton (tubuläre Proteinurie) auch Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht von über 60.000 (glomeruläre Proteinurie) ausgeschieden werden (39; 40). Des weiteren werden Glucosurie (41), Aminoacidurie (3), erhöhte Calcium- und Phosphatausscheidung sowie vermehrte Bildung von Calciumphosphat-Steinen beobachtet (3; 39; 42).

Unterschiedlich diskutiert wird die Frage, ob Cadmium eine Hypertonie verursacht (3).

Eine hohe und langdauernde Cadmium-Aufnahme kann zu Knochenschäden wie Osteoporose und Osteomalazie führen. Als Ursache wird eine Störung im Mineralstoffwechsel angenommen (2; 3; 43). Bekanntes Beispiel hierfür ist die Itai-Itai-Krankheit, aufgetreten nach 1946 in Japan (3).

1.7. Carcinogenität, Teratogenität, Mutagenität von Cadmium

Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex zeigten noch keine eindeutigen Ergebnisse. Während im Tierversuch bei parenteraler und inhalativer Gabe Krebs ausgelöst werden konnte (44), sind die Verhältnisse beim Menschen noch unklar. Es wurde eine erhöhte Rate an Prostata-, Lungen- und Nierenkrebs bei Cadmium-exponierten Arbeitern festgestellt, wenngleich der ursächliche Zusammenhang zwischen Cadmium-Exposition und Krebserkrankung schwer zu belegen ist.

Teratogene Effekte sind in einigen Tierversuchen nachgewiesen worden (3).

Ob durch Cadmium Chromosomenaberrationen ausgelöst werden, wird in der Literatur kontrovers beschrieben (3).

1.8. Untersuchungen zur Feststellung einer Cadmium-Intoxikation

Zur Feststellung einer Cadmium-Intoxikation - akut oder chronisch - wird im allgemeinen Cadmium in Blut und Urin bestimmt. Ferner wird zur Prüfung auf einen eventuell durch Cadmium induzierten Nierenschaden die Protein- und β_2 -Mikroglobulinausscheidung im Harn untersucht. Bestimmt man die Gesamteiproteinausscheidung semiquantitativ mit dem Teststreifen, so spricht eine hohe Proteinausscheidung, da dieser Test besonders empfindlich auf Albumin anspricht, für eine glomeruläre Proteinurie. Andererseits gilt eine erhöhte Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin als ein Indiz für eine tubuläre Proteinurie.

β_2 -Mikroglobulin besitzt ein MG von 11.800 Dalton und zeigt in seiner Aminosäuresequenz starke Ähnlichkeiten zu HLA Antigenen (50), sowie zu einer bestimmten Region von Immunglobulinen (51). Es wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulusbereich zu 99,8 % rückresorbiert. Die β_2 -Mikroglobulinausscheidung ist bei einer Reihe von Erkrankungen (52; 53) erhöht. Beispiele hierfür sind Fanconi Syndrom, Wilson-Erkrankung, Balkannephropathie, Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Morbus Waldenström, Nephropathie durch Aminoglykosid- oder Zytostatikabehandlung, obere Harnwegsinfekte, Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises (53; 54) und Tumorerkrankungen des lymphatischen Systems (55; 56) wie Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, multiple Myelome. Ebenso werden bei AIDS erhöhte Werte gefunden (57).

Eine Erhöhung der β_2 -Mikroglobulinausscheidung ist also kein Beweis für eine Intoxikation durch Cadmium und kann deswegen nur als ein Parameter für eine Cadmium-induzierte Nierenschädigung herangezogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden können.

Die gleichen Überlegungen gelten analog für die Proteinausscheidungen im Urin.

Fragestellung

Das gesteigerte Umweltbewußtsein und die erhöhte Sensibilität hinsichtlich der Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz, konfrontieren den Arzt heute immer häufiger mit der Frage nach der Möglichkeit einer akuten oder chronischen Cadmium-Vergiftung.

Zur Abklärung dieser Frage wird im allgemeinen Cadmium aus dem Vollblut und im Urin bestimmt. Da die in der Literatur genannten Referenzbereiche erheblich voneinander abweichen, teils wegen methodischer Unterschiede in der Analytik, teils wegen der unterschiedlichen Cadmium-Belastung der Menschen in den untersuchten Regionen, erschien es sinnvoll, zunächst Referenzbereiche für den Raum Augsburg zu erstellen, um einen gemessenen Cadmium-Wert überhaupt diagnostisch sinnvoll einordnen zu können.

Zum anderen sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit Nierenschäden, gekennzeichnet durch einen hohen Creatininwert im Serum, den Cadmium-Blutspiegel und die Cadmium-Ausscheidung im Urin beeinflussen.

Dies sollte unter Berücksichtigung der Diagnose in Korrelation zur Protein- und β_2 -Mikroglobulinausscheidung im Urin erfaßt werden, was bisher unseres Wissens nicht untersucht wurde.

Es liegen lediglich Studien an beruflich mit Cadmium-belasteten Arbeitern vor, deren Nierenschaden möglicherweise durch Cadmium selbst induziert ist (47).

In einer weiteren Untersuchungsreihe sollte die Gesamtkörperbelastung der Bevölkerung durch Cadmium im Raum Augsburg ermittelt werden. Diese läßt sich aus den Cadmium-Gehalten der Leber und Nieren errechnen.

Gerade im Hinblick auf die Notwendigkeit, die Cadmium-Emmissionen insgesamt zu reduzieren, sollte die Bestandsaufnahme für den Raum Augsburg durchgeführt werden, um die jetzt gewonnenen Werte mit späteren in Beziehung setzen zu können.

3. Untersuchungsmaterial

Das Kollektiv der Nierengesunden bestand aus 97 männlichen Patienten im Alter von 3 - 83 Jahren und 90 weiblichen Patienten im Alter von 2 - 91 Jahren. Der Serumcreatininwert lag bei allen Patienten unter 110 $\mu\text{mol/l}$.

Die Patienten stammten zum größten Teil aus den Chirurgischen Kliniken und der Kinderklinik des Zentralklinikums Augsburg.

Es wurde auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht geachtet.

Die Gruppe der Nierenkranken setzte sich aus 91 männlichen Patienten im Alter von 19 - 91 Jahren und 50 weiblichen Patienten im Alter von 20 - 93 Jahren zusammen. Dabei wurden keine dialysepflichtigen Patienten mit einbezogen. Bei diesem Kollektiv konnten in den unteren Altersgruppen naturgemäß nur wenige Proben gesammelt werden.

Der Serumcreatininwert lag bei allen Patienten dieser Gruppe über 160 $\mu\text{mol/l}$ (der obere Richtwert des Referenzbereiches für Creatinin im Serum liegt im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Augsburg bei 120 $\mu\text{mol/l}$). Die Probengewinnung erfolgte im Jahr 1985. Von allen Patienten wurden EDTA-Blut, 24-Stunden-Urin und Spontanurin gesammelt. Die Proben wurden sofort tiefgefroren.

Darüber hinaus wurden von 41 männlichen Patienten im Alter von 20 - 82 Jahren und 26 weiblichen Patienten im Alter von 20 - 84 Jahren Leber- und Nierenproben entnommen.

Die Entnahme wurde im Rahmen von Sektionen im Pathologischen Institut des Zentralklinikums Augsburg im Jahre 1985 durchgeführt.

4. Untersuchungsmethoden

4.1. Probengewinnung

Die Blutentnahme erfolgte mit EDTA-Monovetten (Firma Sarstedt, Nürnberg) 7.00 Uhr morgens nüchtern.

24-Stunden-Urin wurde in 2 l-Plastikbehältern (Firma Sarstedt) von 7.00 - 7.00 Uhr gesammelt, gemischt und eine Teilmenge in einer zusatzfreien Monovette (Firma Sarstedt) aufgezogen.

Ebenso wurden Spontanurinproben in einer zusatzfreien Monovette aufbewahrt.

Alle Gefäße wurden auf Cadmium-Kontamination untersucht und erwiesen sich als cadmiumfrei.

Die Proben wurden bis zur Messung bei - 20° Celsius gelagert.

Die Leber- und Nierenproben der Sektionen wurden ebenfalls bei - 20° Celsius in cadmiumfreien Plastikbehältern (Firma Sarstedt) aufbewahrt.

4.2. Probenvorbereitung

Blut und Urin wurden ohne Probenvorbereitung direkt auf Cadmium vermessen.

Von den Leber- und Nierenproben wurden Teilmengen von ca. 0,5 g unter Vermeidung jeglicher Cadmium-Kontamination entnommen.

Bei den Nierenproben getrennt für Nierenrinde und Nierenmark.

Diese Teilmengen wurden im Gefriertrockner L 05 (Firma WKF) ca. 12 Stunden lyophilisiert und unter Vakuum verschlossen.

4.3. Probenmessung

4.3.1. Messung des Cadmiums

Alle Messungen wurden am Atomabsorptionsgerät SM 1 der Firma Grün, Wetzlar, durchgeführt. Das Gerät arbeitet mit einer Untergrundkompensation nach dem Zeeman-Prinzip, wobei der Dauermagnet an der Lampe angebracht ist. Die Proben, feste wie flüssige, wurden auf einem Graphitschiffchen in das Graphitrohr eingeführt. Das Schiffchen stellt zugleich eine L'vovsche Plattform dar, wodurch die Probe gleichmäßig erhitzt wird und einige durch die Matrix verursachten Störungen vermindert werden (48).

Die Kalibrierung erfolgte mit wässrigen Standards.

Zur Qualitätssicherung diente Kontrollblut 1 (Firma Behring, Marburg) und Kontrollurin 1 (Firma Behring, Marburg), bei den Nieren- und Leberproben wurde der NBS Standard Nr. 1577a Rinderleber (Firma Winopal, Hannover) mitgeführt.

Die Kontrollmessungen wurden nach jeder 5. Probe eingefügt.

Da das AAS-Gerät SM 1 keine direkte Temperaturmessung am Graphitrohr besitzt, muß experimentell auf minimale Verluste bei der Trocknung und Veraschung, sowie auf maximale Ausbeute bei der Atomisierung optimiert werden. Ebenso müssen Lampenheizung und Lampenstrom, sowie der Phasenabgleich am Oszilloskop optimiert werden.

Da dies für jedes Gerät verschieden ist und das Gerät im Verlauf der Messung nachjustiert werden muß, haben die Angaben der Geräteparameter nur orientierenden Charakter.

Geräteparameter:

Ofeneinstellung	Phase I	Phase II	Phase III
Zeit (Skt)	700	150	100
Temperatur (Skt)	325	750	2.700

Lampenheizung unten	0,4 A
Lampenheizung oben	0,5 A
Lampenstrom	3,5 A
Abschaltwert	0
Verstärkung	5
Zeitkonstante	0,7 sec.
Energie	30 - 40 %
Photomultiplier	300 V
Gasflow (Argon)	2 Skt
Autom. Phasesqueezer	3 - 4 Skt
Phasenabgleich	695 Skt

Die Messung erfolgte ohne Gasstop.

4.3.1.1. Messung des Cadmiums in Blut und Urin

Jeweils 10 µl Blut bzw. Urin wurden direkt eingesetzt.

Blut wurde durch positive Verdrängung mit dem Capilettor (Firma Labora, Mannheim), Urin mit der Eppendorfpipette (Firma Eppendorf, Hamburg) mit Cadmium-freien Spitzen (Firma Eppendorf) pipetiert.

Vor der Anlaytik erfolgte eine gute Probendurchmischung.

Neue Probenschiffchen wurden vor dem ersten Gebrauch mehrmals mit Blut benetzt und im Graphitofen bis zur Atomisierungstemperatur hochgeheizt. Dadurch entsteht eine Beschichtung der Oberfläche des Graphitschiffchens und die Meßwerte werden stabil. Bei den jetzt verfügbaren pyrolytisch beschichteten Probenschiffchen dürfte sich diese Prozedur erübrigen.

Alle Meßergebnisse wurden jeweils aus Dreifachmessungen gemittelt.

Die Präzision der Serie lag für das 1 + 1 verdünnte Kontrollblut bei 7,4 % ($x = 22,2 \text{ nmol/l}$). Die Präzision von Tag zu Tag lag, da ein Tageswert aus Dreifachmessungen gemittelt wurde, bei 1,8 %.

Für Kontrollurin ($x = 30 \text{ nmol/l}$) fand sich ein VK von 6,8 % in der Serie und ein VK von 1,9 % von Tag zu Tag (wieder gemittelte Tageswerte).

Die Nachweisgrenze (doppeltes Untergrundsignal) lag bei $1,8 \text{ nmol/l}$. Die wässrigen Kalibrierstandards hatten die Konzentrationen $1,25 \text{ µg/l}$ ($11,12 \text{ nmol/l}$) und $2,5 \text{ µg/l}$ ($22,24 \text{ nmol/l}$). Sie wurden täglich frisch angesetzt. Jeweils 10 µl des Standarts wurden vermessen.

Kontrollblut und Kontrollurin wurden $1 + 1$ mit H_2O verdünnt um im Kalibrierbereich messen zu können.

4.3.1.2. Messung des Cadmiums in Leber- und Nierengewebe

Die wässrigen Kalibrierstandards hatten die Konzentrationen $0,5 \text{ mg/l}$ und $1,0 \text{ mg/l}$. Hiervon wurden jeweils 10 µl pipetiert, was einer absoluten Menge von 5 µg und 10 µg entspricht.

Von jeder lyophilisierten Organprobe wurden mindestens 3 Teilstücke vermessen und aus den Meßwerten wurde das arithmetische Mittel gebildet. Bei Nierenrinde wurden Mengen von $0,1 \text{ mg}$ bis $0,3 \text{ mg}$, bei Nierenmark Mengen von $0,2 \text{ mg}$ bis $0,9 \text{ mg}$ und bei Leber Mengen von $0,2$ bis $0,4 \text{ mg}$ vermessen.

Die Menge der Kontrollsubstanz lag zwischen $0,3$ und $0,5 \text{ mg}$.

Die Gewebeproben wurden auf der Waage ME 30 (Firma Mettler, Gießen), reproduzierbare Genauigkeit $\pm 1 \text{ µg}$ direkt auf den Probenschiffchen abgewogen.

Für die Präzision in der Serie wurde für den NBS Standard ($x = 0,44 \text{ µg/g}$) ein VK von 8,4 % gefunden.

Für die Präzision von Tag zu Tag ergab sich ein VK von 11,2 %.

4.3.2. Messung des β_2 -Mikroglobulins im Spontanurin

β_2 -Mikroglobulin wurde aus Spontanurinproben mit dem Enzygnost- β_2 -Mikroglobulin Reagenziensatz der Firma Behring bestimmt. Es wurde darauf geachtet, daß der pH-Wert der Urine nicht unter 5,5 lag. Der Test wurde nach Vorschrift des Herstellers durchgeführt.

4.3.3. Messung des Gesamtproteins im Spontanurin

Protein wurde mit dem Combur-9-Test-RL Teststreifen (Firma Boehringer, Mannheim) im Spontanurin gemessen und mit dem Urotron-Reflektionsphotometer (Firma Boehringer, Mannheim) ausgewertet.

Dies ergibt eine semiquantitative Aussage mit den Abstufungen:
negativ; 0,15; 0,30; 0,60; 1,0; 3,0 und > 5,0 g/l.

5. Meßergebnisse

5.1. Tabelle 1

Patienten mit Serumcreatininwerten im Referenzbereich
("Nierengesunde")

A	= Alter
Ak	= Altersklasse
	0 (0-10); 1 (11-20); 2 (21-30); 3 (31-40);
	4 (41-50); 5 (51-60); 6 (61-70); 7 (ab 71)
G	= Geschlecht
	0 = männlich, 1 = weiblich
Cd-B	= Cadmium-Konzentration im Blut (nmol/l)
Cd-U	= Cadmium-Konzentration im Urin (nmol/d)
β_2	= β_2 -Mikroglobulin im Urin (nmol/l)
TP	= Totalprotein im Urin (g/l)
-, -	= kein Meßwert vorhanden

Tabelle 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	β_2	TP
1	B. F.	3	0	0	5,3	2,8	0,6	0,00
2	H. A.	4	0	0	4,5	1,3	0,4	0,00
3	P. T.	5	0	0	6,7	3,0	0,0	0,00
4	L. H.	6	0	0	6,7	5,4	2,5	0,00
5	L. D.	6	0	0	5,8	1,5	2,9	0,00
6	S. M.	6	0	0	4,9	1,5	12,8	0,00
7	S. M.	6	0	0	5,8	3,7	1,2	0,00
8	S. R.		0	0	4,5	2,3	8,0	0,00
9	W. A.	7	0	0	4,9	2,3	1,8	0,00
10	S. C.	8	0	0	0,6	1,8	1,8	0,00
11	C. N.	10	0	0	-,-	2,3	2,7	0,00
12	D. A.	10	0	0	6,7	7,8	3,4	0,00
13	W. A.	9	1	0	5,6	5,1	1,2	0,00
14	W. A.	2	1	0	5,6	1,6	1,2	0,00
15	P. A.	3	1	0	5,6	4,3	38,1	0,00
16	J. D.	4	1	0	4,0	1,4	1,7	0,15
17	M. B.	4	1	0	-,-	1,4	50,8	0,00
18	S. C.	4	1	0	4,9	1,6	1,3	0,00
19	H. C.	5	1	0	4,9	1,2	9,5	0,00
20	N. N.	5	1	0	5,6	1,1	5,4	0,15
21	S. M.	5	1	0	8,3	1,0	22,0	0,00
22	C. N.	7	1	0	4,9	3,7	5,4	0,00
23	K. F.	10	1	0	4,9	3,6	1,5	0,00
24	S. A.	11	0	1	-,-	5,1	2,5	0,00
25	B. A.	12	0	1	17,8	3,1	8,0	0,00
26	K. M.	12	0	1	5,6	4,2	2,5	0,00
27	F. O.	13	0	1	4,9	2,8	11,4	0,00
28	R. B.	13	0	1	4,0	5,4	24,5	0,00
29	R. A.	13	0	1	5,6	1,8	9,2	0,00
30	M. E.	15	0	1	4,5	2,3	14,5	0,00
31	W. H.	17	0	1	7,6	4,9	8,0	0,00
32	D. C.	18	0	1	8,5	1,1	8,1	0,00
33	P. S.	18	0	1	5,3	4,4	10,3	0,00
34	T. J.	18	0	1	22,1	5,0	12,0	0,00
35	V. G.	18	0	1	9,6	4,5	3,1	0,00

Forts. Tab. 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP
36	B. G.	19	0	1	7,6	2,7	1,6	0,00
37	W. W.	19	0	1	10,1	4,1	10,4	0,00
38	N. T.	20	0	1	17,3	2,2	17,6	0,00
39	S. M.	20	0	1	4,3	4,3	5,5	0,00
40	T. H.	20	0	1	17,4	3,7	1,1	0,00
41	W. A.	20	0	1	5,5	3,6	5,0	0,00
42	A. U.	13	1	1	7,6	2,4	2,5	0,00
43	H. D.	13	1	1	11,6	1,9	5,6	0,00
44	K. B.	13	1	1	6,1	2,9	3,9	0,00
45	B. K.	14	1	1	5,6	4,0	4,0	0,00
46	R. B.	14	1	1	5,8	1,3	18,6	0,00
47	B. C.	15	1	1	4,5	7,1	13,5	0,00
48	B. A.	16	1	1	1,6	5,0	4,0	0,00
49	S. M.	16	1	1	5,1	1,5	1,1	0,00
50	W. A.	16	1	1	1,1	3,1	3,1	0,00
51	B. L.	17	1	1	5,5	5,6	16,3	0,00
52	S. I.	17	1	1	6,5	3,0	1,7	0,00
53	S. P.	18	1	1	20,0	4,0	1,5	0,00
54	S. I.	19	1	1	5,9	4,9	1,8	0,00
55	W. G.	19	1	1	12,5	13,9	4,0	0,00
56	L. A.	20	1	1	5,6	1,1	1,1	0,00
57	S. H.	21	0	2	3,8	3,0	9,3	0,00
58	T. M.	22	0	2	1,7	3,0	1,6	0,00
59	W. S.	22	0	2	5,8	2,0	3,0	0,00
60	O. R.	23	0	2	7,8	3,7	3,0	0,00
61	H. G.	24	0	2	15,8	2,2	11,1	0,00
62	K. R.	24	0	2	2,7	1,1	23,1	0,00
63	M. R.	24	0	2	3,6	7,6	2,3	0,00
64	J. N.	26	0	2	2,9	1,6	22,0	0,00
65	M. A.	27	0	2	1,6	1,5	10,2	0,00
66	M. F.	28	0	2	7,1	1,1	1,1	0,00
67	S. P.	28	0	2	7,8	2,8	2,3	0,00
68	W. J.	28	0	2	20,9	2,4	1,4	0,00
69	W. S.	28	0	2	12,0	5,8	6,6	0,00
70	N. C.	29	0	2	5,8	6,2	14,2	0,00

Forts. Tab. 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP
71	T. T.	29	0	2	17,0	-,-	2,3	0,00
72	W. G.	29	0	2	14,5	2,2	2,6	0,00
73	E. M.	21	1	2	7,6	7,2	16,3	0,00
74	M. G.	22	1	2	16,5	13,2	1,9	0,00
75	P. M.	22	1	2	4,3	1,0	17,8	0,00
76	V. L.	25	1	2	1,1	2,1	-,-	0,00
77	K. J.	26	1	2	16,9	5,1	20,3	0,00
78	S. S.	26	1	2	9,3	3,6	3,1	0,00
79	E. C.	27	1	2	5,3	12,1	10,9	0,00
80	K. M.	27	1	2	4,0	11,5	8,8	0,00
81	D. R.	28	1	2	9,3	5,6	1,4	0,00
82	K. U.	30	1	2	28,0	16,0	3,1	0,00
83	H. K.	31	0	3	2,7	2,8	3,7	0,00
84	T. P.	32	0	3	6,1	9,2	1,6	0,00
85	L. I.	34	0	3	4,5	3,0	5,1	0,00
86	R. K.	34	0	3	12,9	24,5	16,3	0,00
87	Z. K.	34	0	3	8,5	16,6	16,3	0,00
88	K. R.	37	0	3	16,8	11,5	2,4	0,00
89	P. H.	37	0	3	33,8	8,6	8,8	0,00
90	H. F.	38	0	3	6,2	1,2	7,6	0,00
91	J. A.	38	0	3	9,6	13,9	1,7	0,00
92	P. K.	38	0	3	20,9	7,6	3,1	0,00
93	G. H.	32	1	3	3,1	12,7	5,6	-,-
94	O. M.	33	1	3	17,8	5,8	12,0	0,00
95	W. I.	33	1	3	16,0	12,1	2,9	0,00
96	B. I.	35	1	3	1,2	5,4	-,-	-,-
97	B. W.	35	1	3	6,7	20,0	9,8	0,00
98	E. W.	36	1	3	20,9	11,7	7,1	0,00
99	F. E.	39	1	3	11,6	17,4	10,4	0,00
100	G.E.	40	1	3	29,4	9,6	11,9	0,00
101	I. M.	40	1	3	4,5	3,1	2,0	0,00
102	Z. B.	40	1	3	3,8	2,8	8,6	0,00
103	Z. H.	40	1	3	-,-	4,5	12,2	0,00
104	P. R.	41	0	4	24,0	15,0	8,6	0,00
105	P. U.	42	0	4	12,9	13,7	4,4	0,30

Forts. Tab. 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP
106	K. V.	43	0	4	9,3	6,4	2,3	0,00
107	L. K.	44	0	4	23,1	12,8	3,9	0,00
108	B. R.	45	0	4	4,9	3,0	-, -	0,00
109	M. A.	47	0	4	6,9	9,7	12,0	0,00
110	J. H.	48	0	4	10,9	14,3	76,3	0,00
111	S. A.	48	0	4	7,8	3,9	2,0	0,00
112	M. S.	49	0	4	6,1	10,6	-, -	1,00
113	Y. M.	49	0	4	5,8	13,1	5,3	0,00
114	Z. H.	50	0	4	4,9	8,0	8,0	0,00
115	G. M.	42	1	4	2,7	4,1	6,8	0,00
116	H. B.	43	1	4	7,1	3,2	1,4	0,00
117	F. B.	44	1	4	3,6	2,4	-, -	-, -
118	L. I.	44	1	4	8,3	6,4	8,1	0,00
119	L. E.	44	1	4	5,3	6,0	13,2	0,00
120	P. C.	45	1	4	4,9	5,4	-, -	-, -
121	S. R.	46	1	4	7,1	28,8	50,9	0,00
122	H. E.	47	1	4	5,8	5,1	5,3	0,00
123	K. M.	50	1	4	6,9	2,9	4,2	0,00
124	S. W.	52	0	5	5,3	14,3	3,9	0,15
125	P. H.	53	0	5	7,8	6,9	15,1	0,15
126	S. A.	53	0	5	5,3	10,7	3,2	0,00
127	P. D.	54	0	5	11,6	4,7	1,3	0,00
128	W. J.	54	0	5	7,1	5,5	9,8	0,00
129	C. M.	56	0	5	22,2	2,2	1,2	0,00
130	E. M.	60	0	5	10,7	2,5	10,9	0,00
131	G. K.	60	0	5	6,2	8,4	4,9	0,00
132	H. H.	60	0	5	10,7	3,1	84,8	0,00
133	S. H.	60	0	5	4,3	12,5	1,6	0,15
134	M. G.	52	1	5	6,1	5,2	17,1	0,00
135	B. H.	53	1	5	16,5	17,8	20,3	0,00
136	H. E.	53	1	5	8,5	8,6	-, -	-, -
137	M. M.	54	1	5	4,9	3,6	3,2	0,30
138	H. I.	57	1	5	6,7	4,6	7,5	0,00
139	H. G.	57	1	5	4,9	9,8	86,0	0,00
140	B. T.	58	1	5	8,6	6,0	1,2	0,00

Forts. Tab. 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP
141	F. L.	59	1	5	4,9	2,1	2,3	0,00
142	K. A.	59	1	5	3,8	12,3	-, -	0,00
143	J. C.	60	1	5	6,9	2,8	7,3	0,00
144	W. w.	62	0	6	5,2	23,8	10,5	0,00
145	G. E.	63	0	6	13,2	13,7	3,1	0,00
146	M. J.	64	0	6	16,6	17,2	25,4	0,15
147	B. H.	64	0	6	4,2	5,1	2,2	0,00
148	O. H.	64	0	6	5,3	4,2	1,4	0,00
149	P. T.	67	0	6	5,3	4,0	84,7	-, -
150	S. F.	67	0	6	10,7	20,3	2,4	0,00
151	R. L.	68	0	6	24,0	13,1	6,6	0,00
152	F. L.	69	0	6	9,2	11,2	-, -	-, -
153	A. L.	62	1	6	6,2	1,9	5,4	0,00
154	K. R.	62	1	6	11,6	12,3	1,9	0,00
155	W. M.	62	1	6	10,2	3,4	8,8	0,00
156	K. G.	65	1	6	6,9	4,3	1,5	0,00
157	M. T.	65	1	6	13,3	9,4	3,2	0,00
158	S. J.	65	1	6	18,2	4,6	1,3	0,00
159	S. A.	65	1	6	4,0	-, -	101,7	0,00
160	D. V.	67	1	6	6,5	7,2	-, -	0,15
161	F. C.	67	1	6	6,9	8,2	2,0	0,00
162	F. H.	68	1	6	5,3	7,6	5,3	0,00
163	S. M.	68	1	6	7,1	9,0	-, -	-, -
164	F. K.	71	0	7	5,8	22,5	7,2	0,00
165	B. W.	72	0	7	6,7	26,2	66,1	0,00
166	F. L.	72	0	7	10,7	10,7	61,0	0,15
167	D. J.	75	0	7	5,8	10,8	3,9	0,00
168	S. K.	76	0	7	5,8	7,1	102,0	0,15
169	S. G.	77	0	7	10,7	7,6	10,2	0,30
170	G. J.	78	0	7	0,8	3,2	3,1	-, -
171	S. R.	78	0	7	12,3	4,2	-, -	0,00
172	L. A.	80	0	7	2,9	4,5	16,3	0,00
173	S. J.	80	0	7	5,3	4,0	-, -	-, -
174	P. K.	83	0	7	5,3	13,0	1,4	0,00
175	B. M.	72	1	7	10,7	8,8	1491,6	0,00

Forts. Tab. 1

Nr.	Pat.	A	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP
176	M. A.	72	1	7	6,7	1,8	20,2	0,00
177	B. P.	74	1	7	5,2	4,4	2,1	0,00
178	K. B.	76	1	7	8,3	4,4	2,3	0,00
179	S. M.	77	1	7	12,9	4,3	72,0	0,15
180	M. F.	78	1	7	5,8	3,8	84,0	0,00
181	S. M.	78	1	/	10,1	2,1	9,6	0,00
182	K. G.	79	1	/	9,0	2,1	50,9	0,00
183	B. M.	81	1	7	10,5	7,1	4,6	0,15
184	D. R.	81	1	/	7,6	9,8	343,0	0,60
185	R. M.	81	1	7	10,2	2,8	5,4	0,00
186	N. M.	86	1	7	13,2	11,9	-,-	0,00
187	H. H.	91	1	/	6,2	20,8	69,0	0,00

5.2. Tabelle 2

Patienten mit erhöhten Serumceatininwerten
("Nierenkranke")

A	= Alter
Ak	= Altersklasse
	0 (0 - 10); 1 (11 - 20); 2 (21 - 30);
	3 (31 - 40); 4 (41 - 50); 5 (51 - 60);
	6 (61 - 70); 7 (ab 71)
G	= Geschlecht
	0 = männlich; 1 = weiblich
Cd-B	= Cadmium-Konzentration im Blut (nmol/l)
Cd-U	= Cadmium-Konzentration im Urin (nmol/d)
β_2	= β_2 -Mikroglobulin im Urin (nmol/l)
TP	= Totalprotein im Urin (g/l)
-, -	= kein Meßwert vorhanden
D	= Diagnose:
	0 = nicht klassifiziert
	1 = Glomerulonephritis
	2 = Pyelonephritis
	3 = obstruktive Harnwegserkrankungen und Nephrolithiasis
	4 = Nierenerkrankung bei Systemerkrankung
	5 = Zystenniere
	6 = Gefäßerkrankung der Niere
	7 = toxische Nierenschädigung
	8 = chronisches Nierenversagen unbekannter Genese
	9 = Schockniere
	10 = Tumor

Tabelle 2

Nr.	Pat.	A.	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP	D
1	M. R.	19	0	1	6,7	2,-	4219,0	3,00	1
2	D. A.	20	1	1	6,9	10,3	932,0	1,00	2
3	S. E.	23	0	2	23,4	-, -	10721,0	0,15	7
4	G. N.	30	0	2	7,8	3,5	34,0	0,00	1
5	K. U.	28	1	2	8,8	10,0	652,0	5,00	1
6	G. S.	29	1	2	16,0	2,7	-, -	-, -	7
7	W. E.	30	1	2	5,2	8,7	5992,0	5,00	1
8	H. W.	36	0	3	4,7	10,8	1101,0	0,60	5
9	H. I.	40	0	3	10,3	-, -	61,6	0,00	0
10	D. B.	35	1	3	10,2	-, -	2482,0	0,15	7
11	B. T.	38	1	3	17,2	1,3	6848,0	1,00	8
12	K. S.	41	0	4	7,2	6,0	-, -	0,00	0
13	M. R.	41	0	4	1,3	8,4	4279,0	0,60	1
14	W. D.	43	0	4	5,6	6,4	2311,0	0,30	1
15	O. E.	44	0	4	6,7	2,2	5478,0	0,30	1
16	U. W.	44	0	4	12,3	19,6	2996,0	5,00	4
17	B. M.	45	0	4	12,7	23,1	8560,0	0,30	0
18	H. J.	45	0	4	12,7	26,2	45,0	0,00	0
19	K. W.	45	0	4	1,4	5,6	6305,0	3,00	1
20	S. M.	45	0	4	12,7	8,5	2811,0	3,00	4
21	S. S.	47	0	4	17,0	17,6	11127,0	0,60	10
22	S. G.	47	0	4	14,2	0,8	10271,0	5,00	1
23	G. A.	48	0	4	4,7	3,5	2140,0	3,00	1
24	P. W.	48	0	4	12,9	17,4	214,0	0,15	5
25	P. F.	49	0	4	10,2	8,7	76,0	5,00	1
26	S. M.	49	0	4	60,0	15,9	-, -	0,15	1
27	M. B.	43	1	4	4,9	4,9	127,0	0,00	1
28	B. A.	47	1	4	10,2	2,4	54,0	0,00	8
29	S. M.	47	1	4	5,8	7,5	4622,0	1,00	3
30	E. M.	48	1	4	17,3	6,7	2824,0	0,60	3
31	H. L.	48	1	4	6,9	19,9	4451,0	0,30	4
32	K. E.	48	1	4	8,7	4,4	4279,0	1,00	1
33	J. H.	50	1	4	4,9	13,1	51,0	0,15	0
34	E. M.	51	0	5	9,4	52,9	75,3	0,00	0
35	S. P.	51	0	5	17,4	22,0	77,0	0,15	0

Forts. Tab. 2

Nr.	Pat.	A.	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP	D
36	S. A.	51	0	5	10,9	8,2	116,0	0,60	1
37	B. U.	52	0	5	39,1	15,0	47,0	0,15	1
38	M. A.	54	0	5	4,3	3,5	1192,0	1,00	1
39	B. A.	55	0	5	9,8	5,5	5992,0	3,00	8
40	M. L.	55	0	5	11,2	23,4	496,0	0,30	0
41	S. E.	55	0	5	7,9	19,7	223,0	5,00	4
42	H. J.	56	0	5	-, -	22,2	71,0	0,30	8
43	H. A.	56	0	5	7,1	6,8	7703,0	3,00	1
44	N. A.	56	0	5	7,1	2,1	2482,0	0,60	5
45	P. R.	56	0	5	9,6	7,7	10271,0	1,00	8
46	B. E.	59	0	5	6,5	9,3	1883,0	0,15	6
47	K. O.	59	0	5	7,1	9,3	55,0	5,00	4
48	M. B.	59	0	5	10,9	5,6	120,0	3,00	1
49	M. G.	59	0	5	12,3	11,0	1025,0	0,60	8
50	S. T.	59	0	5	8,5	10,8	9,0	3,00	1
51	U. W.	60	0	5	17,4	15,2	51,0	0,15	0
52	K. E.	54	1	5	10,8	6,1	978,0	0,15	2
53	L. S.	54	1	5	15,1	6,0	9425,0	3,00	4
54	M. I.	54	1	5	8,0	5,9	932,0	0,00	8
55	T. S.	54	1	5	8,3	5,4	-, -	-, -	0
56	W. I.	55	1	5	6,1	9,3	13,0	0,30	1
57	B. L.	56	1	5	5,3	7,4	420,0	0,60	0
58	J. M.	56	1	5	14,2	3,1	1457,0	0,30	5
59	W. E.	60	1	5	5,4	6,8	62,0	0,00	8
60	B. H.	61	0	6	13,4	7,5	75,0	0,00	0
61	H. H.	61	0	6	4,9	5,5	1883,0	0,30	4
62	K. W.	61	0	6	25,8	29,2	72,0	0,00	8
63	K. H.	61	0	6	9,4	5,0	2311,0	0,60	0
64	W. M.	61	0	6	8,7	2,7	5478,0	1,00	2
65	G. G.	62	0	6	4,0	9,4	2568,0	0,15	3
66	H. S.	62	0	6	21,2	20,5	69,0	0,00	7
67	H. J.	62	0	6	32,0	2,3	5,6	0,15	4
68	R. O.	63	0	6	10,1	5,2	67,0	0,00	0
69	K. E.	64	0	6	29,0	17,1	4279,0	5,00	4
70	M. G.	64	0	6	12,3	36,2	70,0	0,15	4

Forts. Tab. 2

Nr.	Pat.	A.	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP	D
71	P. H.	64	0	6	19,1	16,6	138,7	0,00	8
72	S. J.	64	0	6	7,2	-,-	-,-	0,00	0
73	M. P.	65	0	6	14,1	21,4	-,-	0,00	0
74	W. J.	65	0	6	8,7	3,5	2996,0	5,00	2
75	Z. E.	65	0	6	23,0	22,5	1969,0	0,30	0
76	G. R.	66	0	6	7,6	22,6	582,0	0,60	0
77	I. M.	66	0	6	7,4	2,7	146,0	1,00	6
78	K. K.	66	0	6	5,6	8,1	61,0	3,00	0
79	L. K.	66	0	6	9,8	5,4	4023,0	0,15	8
80	W. H.	66	0	6	22,1	33,7	3852,0	0,15	0
81	Z. O.	66	0	6	17,6	19,7	11127,0	5,00	1
82	H. H.	67	0	6	8,9	7,5	334,0	0,30	1
83	M. J.	68	0	6	17,0	-,-	51,0	0,15	0
84	B. J.	70	0	6	9,3	21,0	5820,0	0,60	3
85	R. M.	61	1	6	5,8	4,6	47,0	0,15	0
86	T. A.	63	1	6	22,5	2,5	1198,0	0,00	8
87	F. H.	64	1	6	9,3	6,8	7532,0	5,00	4
88	H. G.	64	1	6	8,9	3,2	3851,0	0,15	2
89	M. I.	64	1	6	9,8	4,0	7703,0	1,00	1
90	S. A.	64	1	6	12,9	15,6	91,0	0,30	0
91	K. D.	65	1	6	-,-	5,8	82,0	0,00	2
92	L. C.	66	1	6	18,7	29,0	4280,0	0,15	3
93	J. M.	67	1	6	8,5	-,-	7703,0	1,00	2
94	S. H.	67	1	6	10,7	26,5	984,0	0,00	2
95	W. L.	67	1	6	10,5	8,4	496,0	0,15	8
96	W. M.	67	1	6	5,8	0,9	2054,0	0,60	2
97	B. A.	71	0	7	20,0	39,6	67,0	0,00	8
98	G. J.	71	0	7	4,5	11,0	180,0	0,15	2
99	B. K.	72	0	7	8,5	18,6	205,0	0,15	4
100	G. K.	72	0	7	21,8	23,0	1540,0	0,00	0
101	K. P.	72	0	7	15,1	9,3	107,0	0,15	0
102	H. L.	73	0	7	6,2	15,5	1626,0	0,30	4
103	F. M.	74	0	7	8,7	13,6	2739,0	5,00	4
104	K. J.	74	0	7	4,9	8,8	9,3	0,00	6
105	W. J.	74	0	7	6,7	15,6	231,0	0,15	8

Forts. Tab. 2

Nr.	Pat.	A.	G	Ak	Cd-B	Cd-U	B ₂	TP	D
106	A. K.	75	0	7	13,2	7,5	23,0	0,15	8
107	B. J.	75	0	7	6,7	8,2	-,-	0,00	0
108	G. R.	76	0	7	21,2	11,9	77,0	0,00	0
109	P. J.	76	0	7	-,-	8,5	75,0	0,30	0
110	R. J.	76	0	7	6,1	4,2	85,0	0,00	0
111	E. J.	79	0	7	6,2	2,8	3766,0	0,00	4
112	R. W.	79	0	7	8,0	7,9	1471,0	0,30	0
113	S. M.	79	0	7	16,5	7,3	79,0	0,15	4
114	F. J.	80	0	7	12,0	2,7	137,0	0,30	8
115	S. L.	81	0	7	6,7	11,7	-,-	0,00	8
116	Z. G.	82	0	7	7,1	18,9	75,0	0,15	4
117	D. A.	84	0	7	10,2	8,9	74,0	0,00	8
118	B. W.	85	0	7	7,6	3,7	63,3	0,00	8
119	H. O.	85	0	7	13,3	6,4	163,0	0,60	8
120	K. K.	86	0	7	9,2	36,0	282,0	1,00	3
121	S. F.	86	0	7	6,2	20,8	334,0	0,15	0
122	S. L.	86	0	7	9,8	2,2	8559,0	0,60	0
123	K. J.	87	0	7	17,0	3,7	86,0	0,60	0
124	G. A.	91	0	7	11,6	4,6	75,0	0,00	8
125	H. M.	71	1	7	11,7	4,5	-,-	-,-	7
126	Z. M.	72	1	7	9,6	29,8	124,0	0,15	0
127	H. T.	73	1	7	10,2	1,9	137,0	3,00	4
128	S. J.	73	1	7	7,6	5,9	3338,0	0,15	4
129	S. M.	74	1	7	7,8	6,7	9843,0	3,00	4
130	U. E.	74	1	7	14,5	8,7	334,0	0,30	2
131	S. M.	76	1	7	10,1	5,8	154,0	0,15	3
132	F. R.	77	1	7	10,3	3,0	72,0	0,00	0
133	K. C.	77	1	7	13,3	4,3	4109,0	1,00	2
134	M. K.	77	1	7	9,4	8,1	62,0	3,00	4
135	S. T.	77	1	7	4,9	4,8	116,0	0,00	2
136	N. C.	79	1	7	14,1	4,8	94,0	0,00	8
137	W. L.	79	1	7	15,0	15,7	508,0	0,00	4
138	N. E.	80	1	7	9,3	2,2	1798,0	1,00	3
139	W. M.	81	1	7	5,3	16,6	60,0	0,00	2
140	S. B.	85	1	7	10,2	13,2	128,0	0,00	4
141	H. M.	93	1	7	9,0	6,0	-,-	0,15	1

Cadmium im Sektionsmaterial

Nr.	= laufende Nummer
S-Nr.	= Sektionsnummer
A	= Alter
Ak	= Altersklasse 0 (0 - 10); 1 (11 - 20); 2 (21 - 30); 3 (31 - 40) 4 (41 - 50); 5 (51 - 60); 6 (61 - 70); 7 (ab 71)
G	= Geschlecht 0 = männlich; 1 = weiblich
Cd-L	= Cadmium-Konzentration in der Leber (nmol/g)
Cd-NR	= Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde (nmol/g)
Cd-NM	= Cadmium-Konzentration im Nierenmark (nmol/g)
Gw-L	= Lebergewicht
Gw-N	= Nierengewicht
DN	= Nierendiagnose
	0 = nicht klassifiziert
	1 = Glomerulonephritis
	2 = Pyelonephritis
	3 = obstruktive Harnwegserkrankungen und Nephrolithiasis
	4 = Nierenerkrankung bei Systemerkrankung
	5 = Zystenniere
	6 = Gefäßerkrankung der Niere
	7 = toxische Nierenschädigung
	8 = chronisches Nierenversagen unbekannter Genese
	9 = Schockniere
	10 = Tumor
DL	= Leberdiagnose
	0 = nicht klassifiziert
	1 = Zirrhose
	2 = Fettleber
	3 = Stauungsleber
	4 = Lebererkrankung bei Systemerkrankung
	5 = toxische Leberschädigung

Tabelle 3

Nr.	S-Nr.	A	Ak	G	Cd-L	Cd-NR	Cd-NM	Gw-L	Gw-N	DL	DN
1	108	49	4	0	12,0	803,4	527,6	1550	375	1	10
2	111	82	7	0	58,7	683,3	336,3	1100	250	4	9
3	113	73	7	0	14,9	219,8	104,1	1420	310	1	9
4	114	82	8	0	49,0	178,8	49,8	1390	250	5	10
5	115	33	3	0	8,8	290,9	189,5	2655	340	2	0
6	116	73	7	0	17,3	232,2	69,4	1640	830	1	10
7	117	68	6	1	7,6	179,7	208,2	1160	150	1	0
8	118	57	5	0	35,9	887,0	249,1	1790	350	7	0
9	119	74	7	0	35,5	1010,7	684,2	1950	350	0	6
10	120	76	7	0	60,9	263,3	224,2	1270	220	4	6
11	121	74	7	1	25,6	394,1	37,4	1550	220	0	3
12	122	69	6	0	77,3	1156,6	913,7	1250	250	3	0
13	123	44	4	1	28,7	507,1	42,7	1550	260	0	0
14	124	58	5	0	35,4	592,5	461,7	1120	200	1	0
15	125	60	5	0	41,9	507,1	331,0	2220	370	1	9
16	127	75	7	0	36,9	248,2	107,7	1710	290	7	4
17	129	73	7	0	42,9	431,5	242,0	1475	300	0	0
18	130	65	6	0	9,6	250,0	137,0	2730	440	4	9
19	133	80	7	0	29,3	203,7	153,9	1125	240	3	6
20	134	50	4	1	9,4	261,6	76,5	1505	285	0	0
21	135	59	5	0	16,9	441,3	372,8	1500	290	3	6
22	136	62	6	0	29,5	516,0	254,4	1650	340	0	6
23	137	62	6	0	24,6	109,4	224,2	1490	240	1	1
24	141	65	6	1	6,0	87,2	67,6	2070	280	1	7
25	143	44	4	1	12,3	119,2	109,4	1920	360	3	9
26	147	81	8	0	21,4	788,3	106,8	1680	290	3	6
27	148	66	6	1	15,8	399,5	898,6	1360	270	3	6
28	149	72	7	0	8,4	518,7	223,3	2130	270	2	6
29	150	58	5	1	22,8	372,8	183,8	1720	315	2	9
30	152	78	7	1	5,6	621,9	127,2	1850	295	2	4
31	153	77	7	0	16,1	309,6	139,7	1500	280	4	4
32	154	71	7	0	5,4	587,2	227,8	2300	330	2	6
33	155	63	6	0	21,1	450,2	551,6	1950	315	2	4
34	158	73	7	0	16,5	295,4	107,7	1600	260	3	6
35	164	24	3	0	24,0	199,3	174,4	2010	180	2	4

Forts. Tab. 3

Nr.	S-Nr.	A	Ak	G	Cd-L	Cd-NR	Cd-NM	Gw-L	Gw-N	DL	DN
36	165	73	7	1	33,5	307,8	211,7	1380	195	3	6
37	166	64	6	1	24,8	179,7	234,0	1180	245	4	6
38	168	63	6	1	19,4	695,0	619,2	1940	295	2	9
39	169	78	7	1	15,9	102,3	40,0	1780	195	3	6
40	170	57	5	0	7,0	237,5	76,5	2030	365	2	0
41	173	62	6	0	36,8	1057,8	398,6	2080	340	4	6
42	174	44	4	0	16,2	616,5	435,9	1400	320	3	9
43	175	56	5	1	7,8	357,7	285,6	1880	320	1	6
44	180	84	8	1	30,1	211,7	132,6	1050	250	0	6
45	181	68	6	1	9,4	289,1	250,0	2420	560	2	6
46	183	80	7	1	7,3	241,1	181,5	1930	175	2	1
47	184	20	1	0	12,2	167,3	202,8	2500	370	0	0
48	185	31	3	0	9,8	744,7	177,9	2100	450	2	0
49	187	56	5	0	35,5	2120,1	317,6	1350	400	0	5
50	188	45	4	0	16,9	475,1	746,4	3200	370	1	9
51	189	43	4	0	2,2	191,3	40,0	1820	390	0	0
52	190	61	6	0	8,1	100,5	137,0	2730	265	4	4
53	191	77	7	1	8,4	153,0	81,9	1020	270	2	6
54	192	41	4	0	48,6	450,2	93,4	1610	360	3	6
55	195	67	6	1	15,7	530,2	238,4	2100	225	3	6
56	198	79	7	1	24,8	300,7	329,2	1530	185	3	9
57	201	55	5	0	26,9	611,2	610,3	1970	430	2	6
58	202	81	8	0	14,4	674,4	141,5	1690	390	2	6
59	204	58	5	0	2,7	504,4	293,6	4260	300	4	6
60	205	73	7	1	6,9	181,5	97,0	1390	240	2	6
61	206	71	7	1	11,8	190,4	56,9	980	290	3	6
62	209	74	7	1	9,3	321,2	198,4	1160	290	2	4
63	212	72	7	0	13,2	394,1	211,7	1790	370	2	6
64	224	79	7	1	9,0	237,5	121,9	1670	255	3	6
65	282	34	3	0	9,2	355,0	56,0	2690	455	3	6
66	283	78	7	1	9,5	261,6	175,3	1020	265	2	6
67	284	77	7	0	5,8	120,1	83,6	1340	280	2	6
68	285	20	1	1	5,4	145,0	34,7	1830	270	0	9

6. Auswertung der Ergebnisse und Diskussion

6.1. Cadmiumkonzentration im Blut

In Abb. 1 sind die Häufigkeitsverteilungen der Cadmiumblutwerte aufgezeichnet, oben die Gruppe der Nierengesunden, unten das Kollektiv der Nierenkranken.

Wie bereits aus der Abb. ersichtlich, liegen keine Normalverteilungen vor. Es handelt sich um log-normale Verteilungen, was durch Logarithmieren der Werte geprüft wurde.

Will man aus den Daten der Nierengesunden Richtwerte erstellen, so ist es deshalb nicht statthaft, nach der Formel $\bar{x} \pm 2s$ zu verfahren.

Besser ist die Charakterisierung mittels Median und Perzentilen. Trennt man vom oberen und unteren Ende der Werte 2,5 % ab, so ergibt sich mit den 2,5 % bzw. 97,5 % Perzentilen ein brauchbarer unterer und oberer Richtwert für den Referenzbereich.

Für die Cadmiumkonzentration im Blut fanden wir bei den Nierengesunden, bei einem Wertebereich von 2,7 – 33,8 nmol/l, einen Median von 6,9 nmol/l. Die 2,5 % bzw. 97,5 % Perzentilen lagen bei 2,9 bzw. 29,3 nmol/l.

Patienten mit erhöhten Serumkreatininwerten zeigten gegenüber den nierengesunden Patienten erhöhte Cadmiumwerte im Blut. Als Median für die Cadmiumkonzentration im Blut fanden wir 9,7 nmol/l (Bereich aller Werte 4,0 – 60,0 nmol/l). Die 2,5 bzw. 97,5 % Perzentilen lagen bei 4,1 bzw. 30,6 nmol/l.

Die Ergebnisse der Cadmiumkonzentration im Blut für das nierengesunde und das nierenkranke Kollektiv sind zusammen mit den arithmetischen Mittelwerten und den Standardabweichungen in Tabelle 4 zusammengefaßt. Zur Prüfung, ob die Medianunterschiede statistisch signifikant sind, wurde der einseitige U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (nichtparametrischer Rangtest für unabhängige Stichproben), wie bei Sachs (49) beschrieben, durchgeführt. Da nur wenige nierenkranke Probanden unter 20 Jahren zur Verfügung waren, wurden für diesen Test nur die Meßwerte der über 20-Jährigen aus beiden Kollektiven herangezogen.

Für die Cadmiumkonzentration im Blut ergab sich ein signifikanter Unterschied mit $0,0001 > P > 0,00001$.

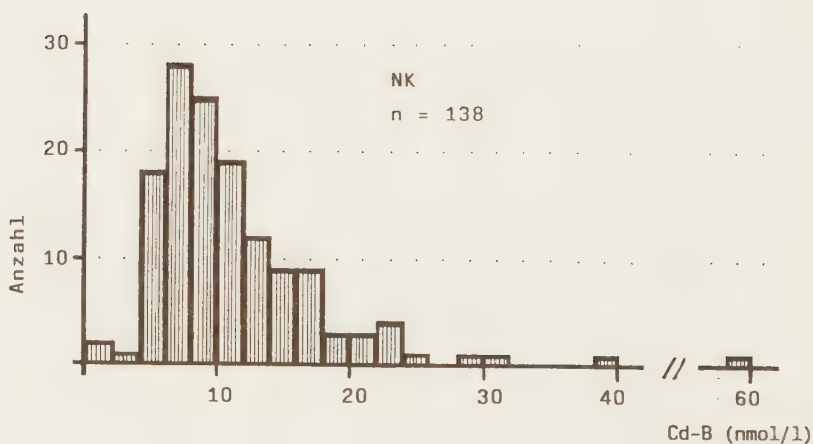
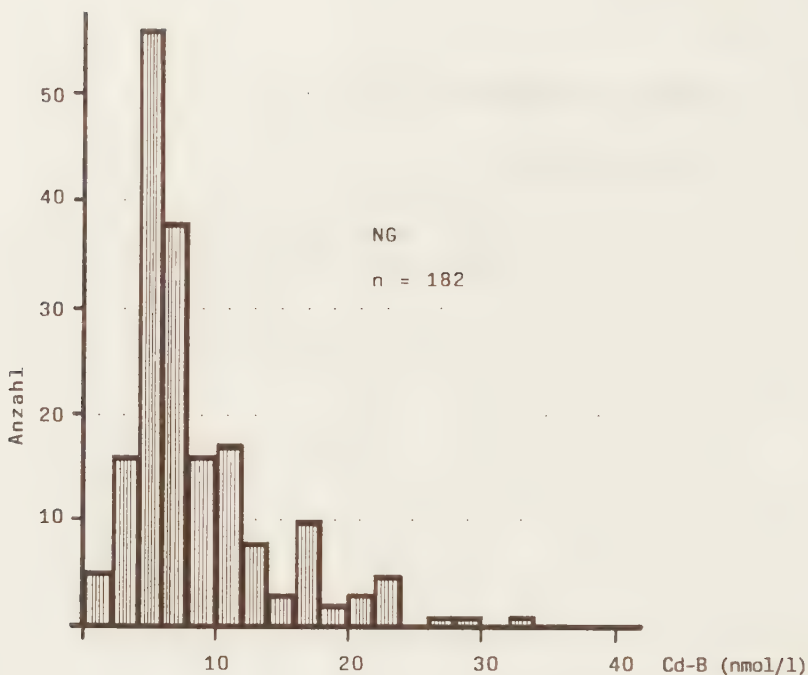


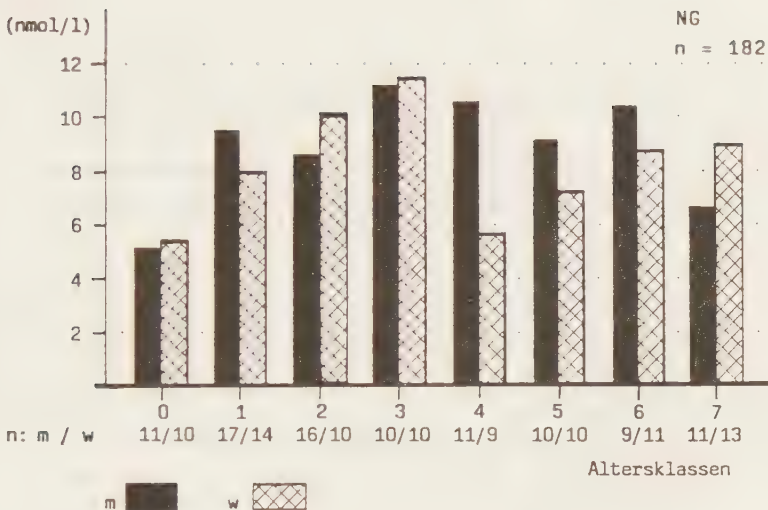
Abb. 1 Häufigkeitsverteilungen der Cadmium-Konzentration im Blut (nmol/l).

Oben für "Nierengesunde" (NG)

Unten für "Nierenkranke" (NK)

Cd - B

(nmol/l)



Cd - B

(nmol/l)

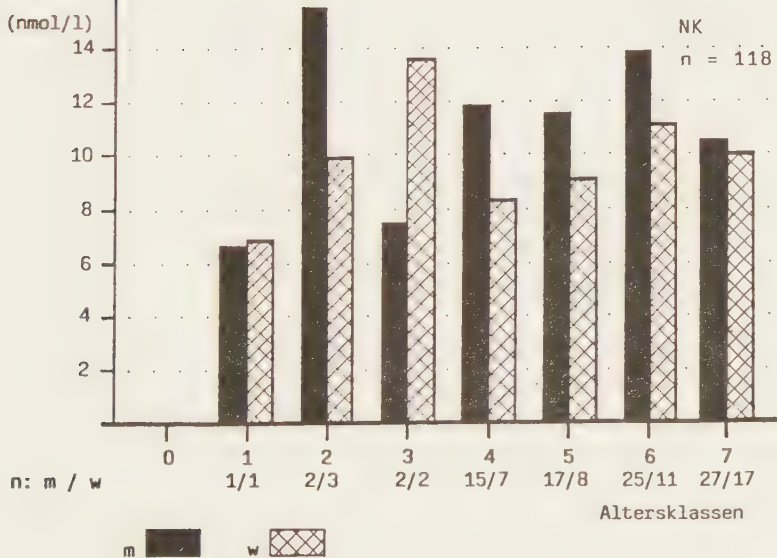


Abb. 2 Altersverteilung der Cadmium-Konzentration im Blut (nmol/l) für männliche (m) und weibliche (w) Probanden. Arithmetische Mittelwerte pro Alterklasse. Altersklassen siehe Tab. 1

Desgleichen wurde der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney zur Prüfung einer eventuellen Geschlechtsabhängigkeit herangezogen. Für die Cadmium-Konzentration im Blut fand sich weder bei den Nierengesunden noch bei den Nierenkranken ein signifikanter Unterschied auf dem 5 % Niveau zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

Betrachtet man die Cadmiumkonzentration im Blut nach Altersklassen (Abb. 2), so ergibt sich ein fast gleichmäßiges Bild über alle Altersstufen mit einem Anstieg zum zweiten Lebensjahrzehnt und einem leichten Abfall bei den über 70-Jährigen. In den oberen Jahrgangsstufen lassen sich zudem geschlechtsabhängige Unterschiede vermuten. Deshalb wurden die über 40-Jährigen - ab dieser Altersklasse sind genügend Probanden bei den Nierenkranken vorhanden - gesondert dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Withney unterzogen.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf dem 5 % Niveau nachgewiesen werden, weder bei den Nierengesunden, noch bei den Nierenkranken.

Tabelle 4

Zusammenfassung der Ergebnisse der Cadmiumkonzentration im Blut für die Gruppen der Nierengesunden (NG) und der Nierenkranken (NK).

Cadmiumkonzentration im Blut (nmol/l)

	Median	2,5%	97,5%	$\bar{x}$	s	Bereich
	Perzentile					
n = 182 NG	6,9	2,9	24,3	8,9	5,6	2,7 - 33,8
n = 138 NK	9,7	4,1	30,6	11,4	7,2	4,0 - 60,0

6.2. Cadmiumkonzentration im Urin

Die Häufigkeitsverteilungen der Cadmiumausscheidung im Urin sind für die nierengesunden und nierenkranken Patienten in Abb. 3 aufgezeichnet. Wiederum handelt es sich nicht um Normalverteilungen.

Als Median für die Cadmiumausscheidung im Urin der nierengesunden Patienten fanden sich 4,6 nmol/d (Bereich aller Werte 1,0 - 28,8 nmol/d). Die 2,5 % und 97,5 % Perzentilen lagen bei 1,1 und 23,0 nmol/d. Die Cadmiumausscheidung der Nierenkranken lag mit einem Median von 8,1 nmol/d höher als bei den Nierengesunden. Hier lagen die Meßwerte zwischen 1,3 und 52,9 nmol/d, die 2,5 % und 97,5 % Perzentilen bei 1,5 und 36,1 nmol/d.

Zur Prüfung, ob die Medianunterschiede statistisch signifikant sind, wurde wieder der einseitige U-Test nach Wilcoxon, Mann und Withney durchgeführt. Wiederum wurden nur die Daten der über 20-Jährigen herangezogen. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Cadmiumausscheidung zwischen den Nierengesunden und den Nierenkranken mit $0,005 > P > 0,001$.

Eine altersgruppenabhängige Verteilung der Cadmiumausscheidung im Urin findet sich für die nierengesunden und für die nierenkranken Patienten in Abb. 4. Man findet einen kontinuierlichen Anstieg bis zum 3. Lebensjahrzehnt und einen leichten Abfall bei den über 70-Jährigen.

Prüft man die Cadmiumausscheidung auf Geschlechtsabhängigkeit, so findet man, wenn man alle Daten heranzieht, bei den Nierengesunden keinen signifikanten Unterschied. In der Gruppe der Nierenkranken ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, wobei der Median mit 6,0 nmol/d bei den Frauen niedriger lag, als bei den Männern mit 8,9 nmol/d.

Anzumerken ist, daß sich das Kollektiv der Nierenkranken hauptsächlich aus über 40-Jährigen zusammensetzt.

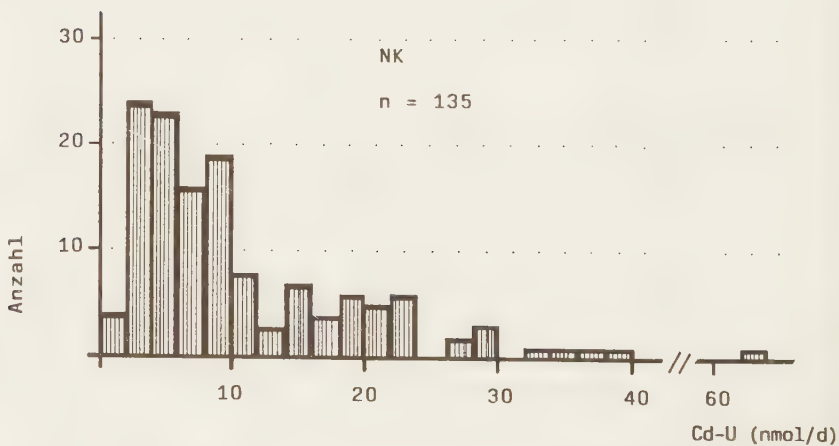
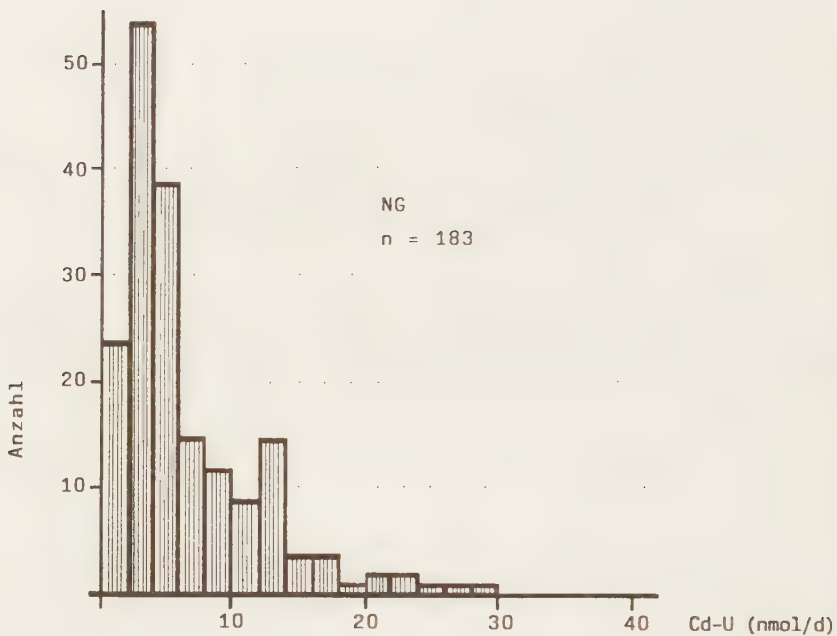


Abb. 3 Häufigkeitsverteilungen der Cadmium-Ausscheidung im Urin (nmol/d).
Oben für "Nierengesunde" (NG)
Unten für "Nierenkranke" (NK)

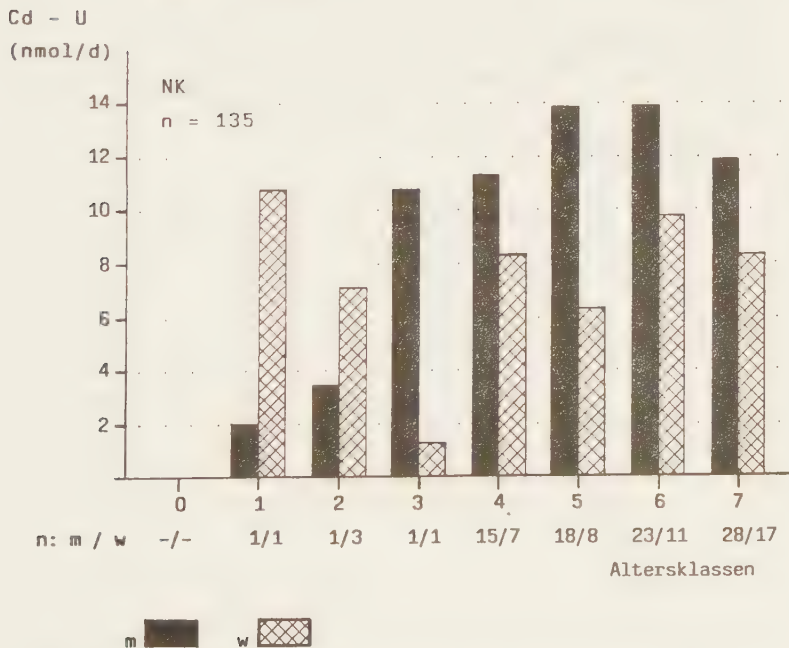
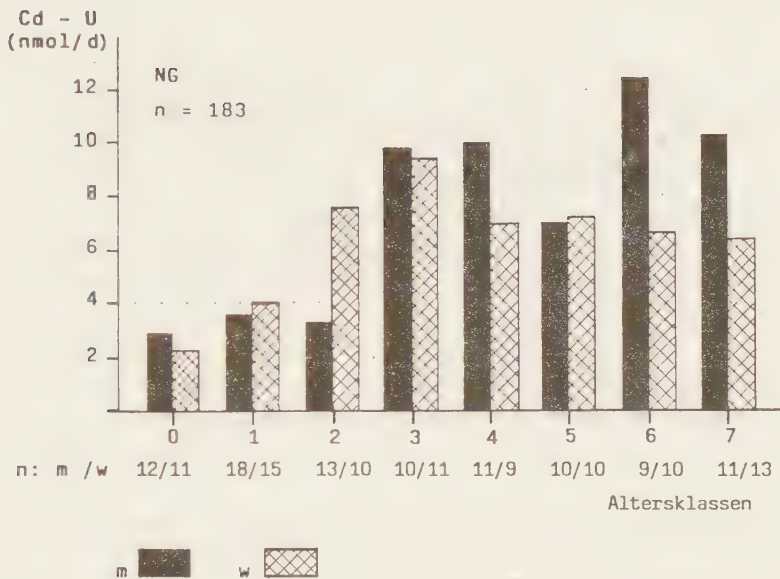


Abb. 4 Altersverteilung der Cadmium-Ausscheidung im Urin (nmol/d) für männliche (m) und weibliche (w) Personen. Arithmetische Mittelwerte pro Altersklasse. Altersklassen siehe Tab. 1

Betrachtet man nur die Patienten über 40 Jahre, so zeigt sich auch in der Gruppe der Nierengesunden, daß Frauen signifikant weniger Cadmium ausscheiden als Männer ($0,01 > P > 0,005$) .

Für die Nierenkranken ergab sich ebenfalls wieder eine niedrigere Cadmium-Ausscheidung bei den Frauen mit dem Signifikantsniveau $0,005 > P > 0,001$.

Die Ergebnisse der Cadmiumausscheidung im Urin für das nierengesunde und das nierenkranke Kollektiv sind zusammen mit den arithmetischen Mittelwerten und den Standardabweichungen in Tab. 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5

Zusammenfassung der Ergebnisse der Cadmiumausscheidung im Urin für die Gruppen der Nierengesunden (NG) und der Nierenkranken (NK).

Cadmiumausscheidung im Urin (nmol/d)

	Median	2,5%	97,5%	$\bar{x}$	s	Bereich
	Perzentile					
n = 138 NG	4,6	1,1	23,0	6,6	5,5	1,0 - 28,8
n = 135 NK	8,1	1,5	36,1	11,0	9,0	1,3 - 52,9

6.3. Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin im Spontanurin

Wie zu erwarten finden sich in der Gruppe der Nierengesunden ($n = 187$) nur relativ wenige Patienten mit erhöhter Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin. Nimmt man als Obergrenze des Richtwertes 25 nmol/l (Produktinformation der Firma Behring) an, so findet sich, von je einem 3 und 4-jährigen Mädchen abgesehen, bei den unter 40-Jährigen kein Fall einer erhöhten β_2 -Mikroglobulinausscheidung. Erst bei den höheren Altersgruppen finden sich insgesamt 17 Fälle mit erhöhter β_2 -Mikroglobulinausscheidung, wobei ein einziger über 1000 nmol/l liegt. Der Median aller Werte liegt bei 5,5 nmol/l.

Umgekehrt finden sich in der Gruppe der Nierenkranken ($n = 141$) nur 3 Patienten mit Werten im Referenzbereich. 98 % der Patienten hatten eine erhöhte β_2 -Mikroglobulinausscheidung. Der höchste Wert liegt bei 11.120 nmol/l, der Median bei 496 nmol/l.

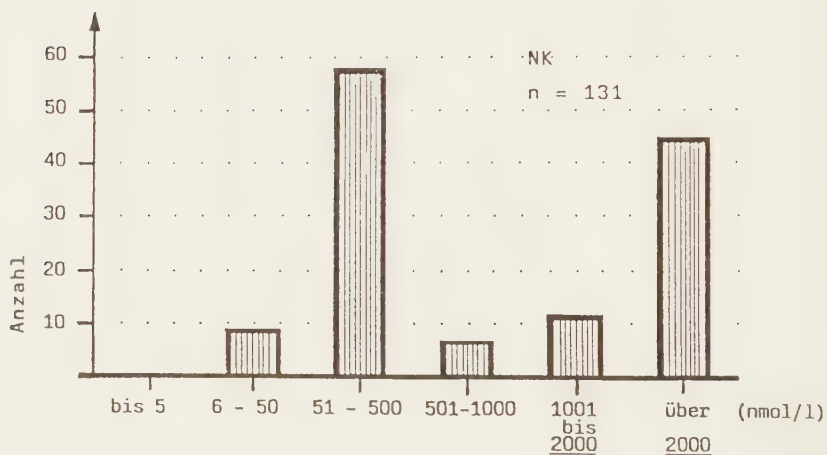
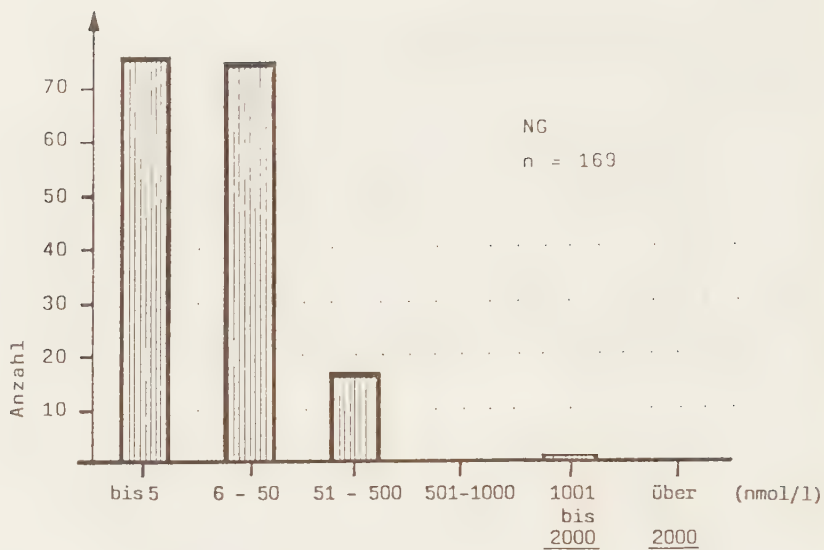


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der B_2 -Microglobulin-Ausscheidung im Urin (nmol/l) für "Nierengesunde" oben und für "Nierenkranke" unten.

Beachten: Abszisse nicht linear

6.4. Ausscheidung von Protein im Spontanurin

Um die Proteinausscheidung mit der β_2 -Mikroglobulinausscheidung vergleichen zu können, wurden beide Parameter in der gleichen Spontanurinprobe gemessen.

Das Protein wurde mit der für Screeningzwecke üblichen semiquantitativen Teststreifenmethode, welche besonders empfindlich auf Albumin anspricht, bestimmt.

Als grenzwertig gilt noch eine Proteinausscheidung bis 0,30 g/l.

Bei den Nierengesunden überschritten nur zwei Patienten diesen Wert mit 0,60 bzw. 1,0 g/l. 14 Patienten (8 %) hatten Werte bei 0,15 bzw. 0,30 g/l, 157 Patienten (91 %) hatten einen negativen Befund.

Im Kollektiv der Nierenkranken fand sich erwartungsgemäß häufig Protein im Urin.

36 Patienten (26 %) hatten einen negativen Befund, 49 Patienten (36 %) zeigten einen Wert bis 0,30 g/l und bei 53 Patienten (38 %) lag die Proteinausscheidung höher als 0,30 g/l.

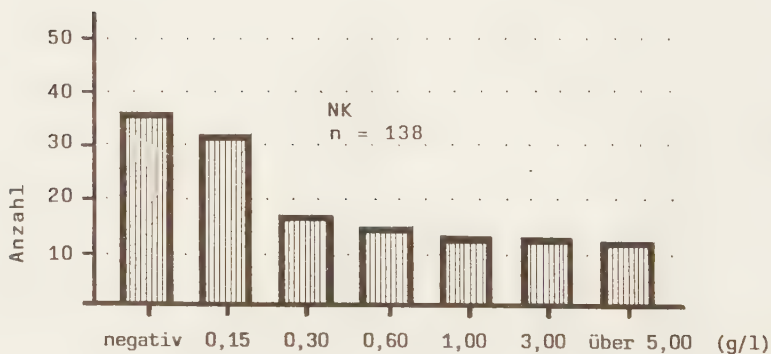
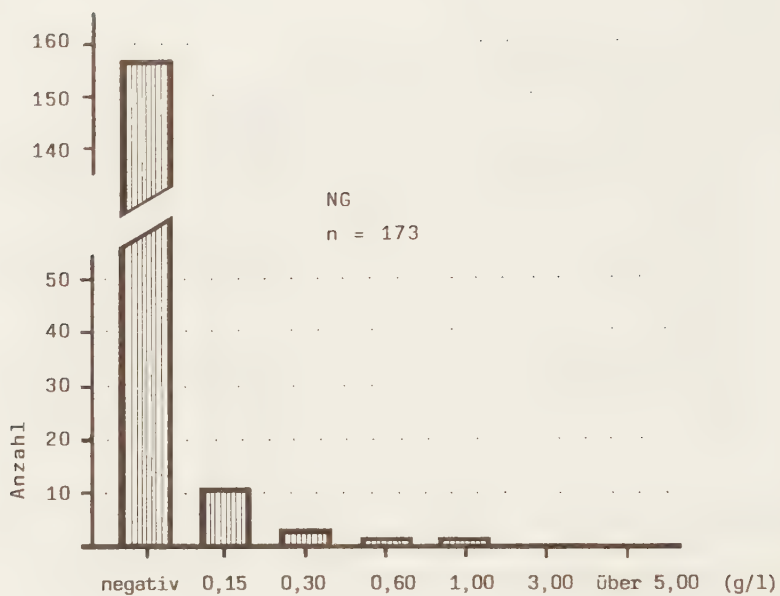


Abb. 6 Häufigkeitsverteilungen der Gesamtproteinausscheidung im Urin (g/l).
Oben für "Nierengesunde".
Unten für "Nierenkranke".

Beachten: Abszisse nicht linear

6.5. Korrelationen zwischen der Cadmium-Konzentration in Blut und Urin, sowie der β_2 -Mikroglobulin- und der Proteinausscheidung im Urin

Da weder bei den Cadmium-Werten im Blut und Urin, noch bei der β_2 -Mikroglobulin- und Proteinausscheidung normal verteilte Häufigkeitsverteilungen vorliegen, ist es nicht statthaft, die üblichen Korrelationen für Normalverteilungen anzuwenden. Deshalb wurden die verteilungsfreien Rangkorrelationen nach Spearman (49) angewendet.

In Tab. 6 sind die Rangkorrelationskoeffizienten zusammen mit den Signifikanzniveaus sowohl für das Kollektiv der "Nierengesunden" (NG) als auch für die Gruppe der "Nierenkranken" (NK) mit erhöhten Serumcreatininwerten angegeben.

Für die Nierengesunden findet man eine sehr schwache Korrelation zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin auf dem 1,7 % Niveau. Zwischen der Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin und Gesamtprotein gibt es eine statistisch hoch signifikante Korrelation mit dem Rangkorrelationskoeffizienten $r_S = 0,51$ ($P < 0,0001$). Zu bedenken ist allerdings, daß in der Gruppe der "Nierengesunden" nur wenige und zudem meist ältere Patienten eine erhöhte β_2 -Mikroglobulin- und/oder Gesamtproteinausscheidung hatten (s. Tab. 1).

In der Gruppe der Nierenkranken erkennt man wiederum eine Korrelation zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin, $r_S = 0,31$ ($P = 0,0001$).

Auffallend ist, daß es praktisch keine Korrelation zwischen der Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin und Gesamtprotein gibt.

Tabelle 6

Korrelationen zwischen den Cadmium-Konzentrationen in Blut (**Cd-B**) und Urin (**Cd-U**), sowie zwischen der β_2 -Mikroglobulin (**β_2**) und der Proteinausscheidung (**TP**) im Urin. (Spearman'sche Rangkorrelation). Angegeben sind die Rangkorrelationskoeffizienten und in Klammern die Signifikanzniveaus.

Patienten mit Serumcreatininwerten im Referenzbereich (NG) n = 123

	Cd-B	Cd-U	β_2	TP
Cd-B	1,0000			
Cd-U	0,2150 (0,0175)	1,0000		
β_2	-0,0637 (0,4819)	-0,1558 (0,0852)	1,0000	
TP	-0,1519 (0,0935)	-0,1514 (0,0944)	0,5119 (0,0000)	1,0000

Patienten mit erhöhten Serumcreatininwerten (NK) n = 158

	Cd-B	Cd-U	β_2	TP
Cd-B	1,0000			
Cd-U	0,3119 (0,0001)	1,0000		
β_2	0,0492 (0,5374)	0,1386 (0,0824)	1,0000	
TP	-0,0345 (0,6659)	0,0057 (0,9429)	0,1353 (0,0901)	1,0000

6.6. Cadmium in der Leber

Die Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Leber ist für das gesamte Sektionsgut in Abb. 7 dargestellt. Es handelt sich um eine log-normale Verteilung. Deshalb gibt der Median den Mittelwert besser wieder als das arithmetische Mittel.

Die statistischen Daten sind in Tab. 7 für das gesamte Sektionsmaterial sowie und nach männlichen und weiblichen Gewebeproben getrennt aufgeführt. Es werden keine Referenzbereiche erstellt, da bei vielen der untersuchten Verstorbenen eine Leber- und/oder Nierenerkrankung vorlag. Somit entfällt die Angabe der 2,5 % bzw. 97,5 % Perzentilen. Der ermittelte Bereich aller Meßwerte - zusammen mit den Daten der Nierenuntersuchung - gibt jedoch einen Anhalt für die durchschnittliche Cadmiumbelastung der älteren Bevölkerung im Raum Augsburg (s.auch Abschn. 6.9.).

Nach Drasch (62) gibt es keinen signifikanten Unterschied bei der Cadmiumkonzentration in der Leber zwischen männlichen und weiblichen Personen. Die hier für Frauen ermittelten niedrigeren Werte sind daher möglicherweise auf eine geringere Cadmium-Belastung aufgrund gemäßigterer Rauchgewohnheiten zurückzuführen. Entsprechendes gilt für die niedrigeren Cadmium-Werte bei Frauen in der Nierenrinde und im Nierenmark.

Die Meßwerte der einzelnen Proben überspannen einen weiten Bereich, wobei zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert ein Faktor von 35 liegt.

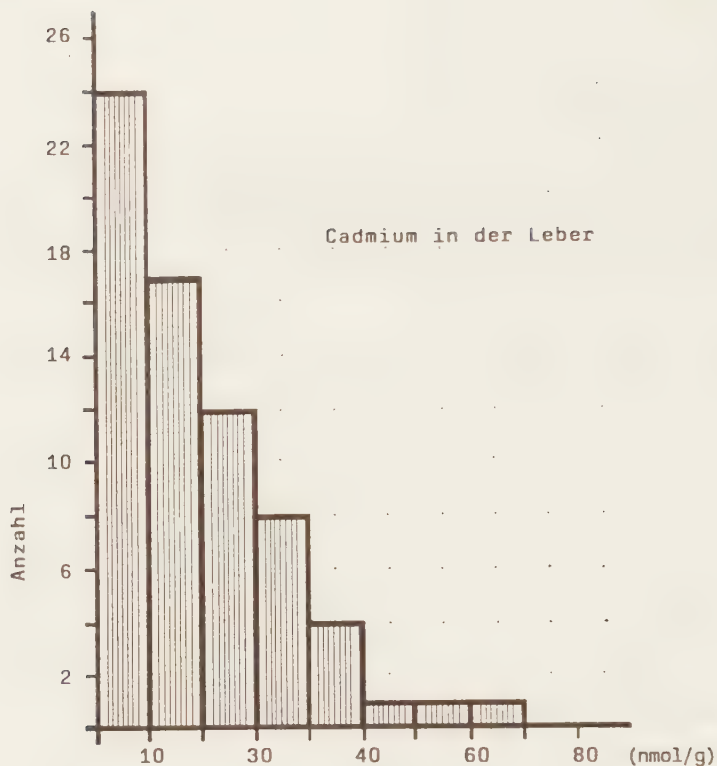


Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Cadmium-Konzentration in der Leber (nmol/g Trockengewicht).

Tabelle 7 Zusammenfassung der Meßdaten aus den Gewebeproben.
Cadmiumkonzentration in der Leber (nmol/g Trockengewicht).

	Ø-Alter	Median	$\bar{x}$	s	Bereich
alle Proben n = 68	63,7	16,0	20,6	15,3	2,2 - 77,3
männl. Proben n = 41	61,8	16,9	24,2	17,6	2,2 - 77,3
weibl. Proben n = 27	64,6	11,8	15,1	8,6	5,4 - 33,5

6.7. Cadmium in der Nierenrinde

Die Häufigkeitsverteilung der Meßwerte für die Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde ist in Abb. 8 dargestellt. Wieder findet sich keine Gauß'sche-, sondern eine log-normale Verteilung.

Die Einzelmeßwerte aus Tab. 3 sind statistisch aufgearbeitet in Tab. 8 wiedergegeben. Ebenso wie in der Leber findet sich in der Nierenrinde für Frauen ein deutlich niedrigerer Median als für Männer. Hierfür gilt entsprechend die Darstellung in Abschn. 6.6.

Der Bereich vom niedrigsten zum höchsten gemessenen Wert umfaßt einen Faktor von 24.

Als höchster Wert wurde 2.120 nmol/g Trockengewicht gemessen. Rechnet man diesen Wert mit dem Umrechnungsfaktor von 0,2 auf das Feuchtgewicht um (s. Abschn. 6.9.1.), so erhält man einen Wert von 47,7 µg/g Feuchtgewicht.

Tabelle 8

Zusammenfassung der Meßdaten aus den Gewebeproben.
Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde (nmol/g Trockengewicht).

	Ø-Alter	Median	$\bar{x}$	s	Bereich
alle Proben n = 68	63,7	315,4	419,9	320,7	87,2 - 2120,1
männl. Proben n = 41	61,8	450,2	507,2	372,1	100,5 - 2120,1
weibl. Proben n = 27	64,6	261,6	287,3	147,0	87,2 - 621,9

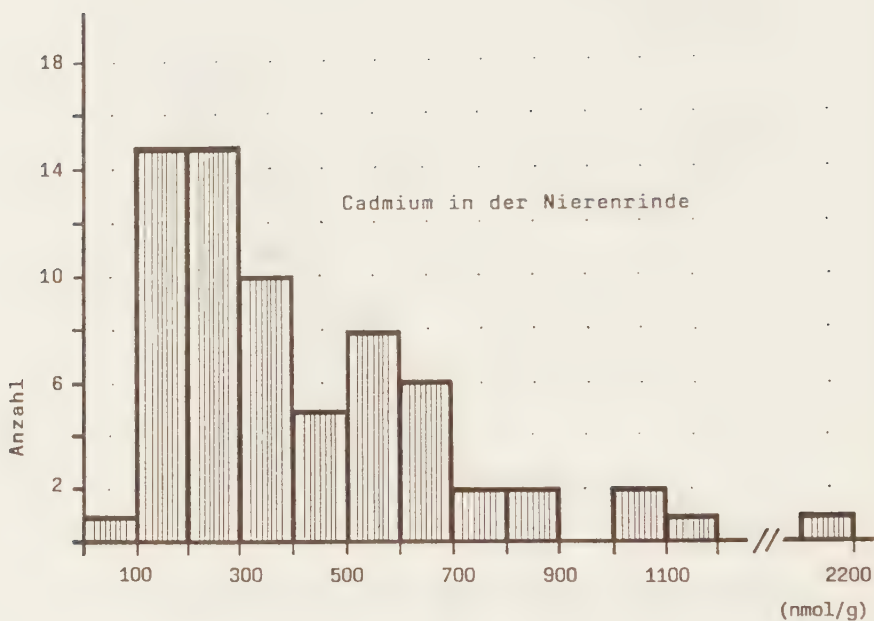


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde (nmol/g Trockengewicht).

6.8. Cadmium im Nierenmark

Aus Abb. 9 ist die Häufigkeitsverteilung für die Cadmium-Konzentration im Nierenmark zu entnehmen. Es handelt sich auch hier um eine log-normale Verteilung. Die statistische Auswertung erfolgt in Tab. 9. Ebenso wie in der Leber und in der Nierenrinde findet sich im Nierenmark für Frauen ein niedrigerer Median.

Der niedrigste und der höchste im Nierenmark gemessene Wert liegen um den Faktor 26 auseinander.

Die Cadmium-Konzentration im Nierenmark entspricht im Durchschnitt dem 0,56-fachen der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde.

Bei mehreren Gewebeprobe(n) (Tab. 3: S-Nr. 117, 137, 148, 155, 166, 168, 184, 188, 190, 198) fanden sich dagegen im Nierenmark höhere Werte als in der Nierenrinde. Dieser Befund deckt sich mit den Beobachtungen von Drasch (67), der ebenfalls in einigen Fällen im Nierenmark höhere Werte als in der Nierenrinde ermittelt hat.

Tabelle 9

Zusammenfassung der Meßwerte aus den Gewebeprobe(n).

Cadmiumkonzentration im Nierenmark (nmol/g Trockengewicht)

	Ø-Alter	Median	$\bar{x}$	s	Bereich
alle Proben n = 68	63,7	186,4	238,6	200,1	34,7 - 913,7
männl. Proben n = 41	61,8	223,3	268,6	205,5	40,0 - 913,7
weibl. Proben n = 27	64,6	174,4	193,1	186,0	34,7 - 898,6

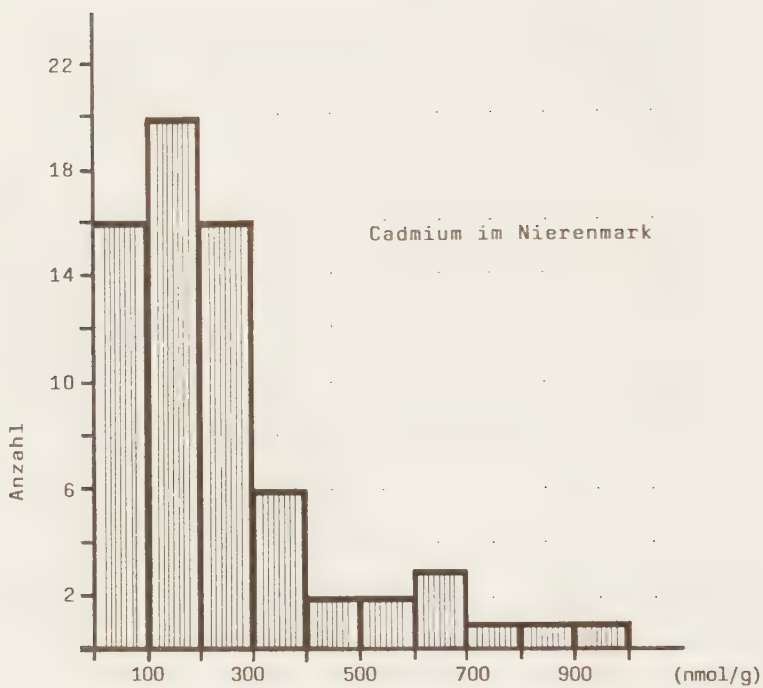


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der Cadmium-Konzentration im Nierenmark (nmol/g Trockengewicht).

6.9. Gesamtkörperbelastung mit Cadmium

6.9.1. Ermittlung des Umrechnungsfaktors von Feuchtgewicht auf Trockengewicht

Von 4 Verstorbenen (V_1 : 63 Jahre, männlich; V_2 : 26 Jahre, männlich; V_3 : 80 Jahre, männlich; V_4 : 66 Jahre, weiblich) wurden jeweils 3 Proben von Leber, Nierenrinde und Nierenmark entnommen.

Das Feuchtgewicht der Proben lag zwischen 1 - 5 g. Alle Proben wurden sofort nach Entnahme gewogen und anschließend 24 Stunden lyophilisiert. Nach der Gefriertrocknung wurden die Proben erneut gewogen.

Zur Prüfung, ob 24 Stunden Geriärtrocknung ausreichend sind und zur Gewichtskonstanz der Proben führen, wurden jeweils eine Leber-, Nierenrinden- und Nierenmarkprobe erneut 12 Stunden lyophilisiert. Es ergab sich keine weitere Gewichtsreduktion.

Durch Division des Trockengewichtes durch das Feuchtgewicht wurde der Umrechnungsfaktor bestimmt.

Aus den so erhaltenen 12 Faktoren, jeweils für Leber, Nierenrinde und Nierenmark wurden die arithmetischen Mittel gebildet. Als gerundeten Mittelwert für den Umrechnungsfaktor Feuchtgewicht - Trockengewicht ergab sich für:

Leber	f_L	=	0,24
Nierenrinde	f_{NR}	=	0,20
Nierenmark	f_{NM}	=	0,22

Zum Vergleich sind die bei Friberg et al. (3) aufgeführten Umrechnungsfaktoren angegeben:

Nierenrinde	ca. 0,20
Leber	ca. 0,28

Somit stimmen die hier ermittelten Umrechnungsfaktoren gut mit den in der Literatur angeführten Werten überein.

6.9.2. Gesamtkörperbelastung

Aus den Daten der Tab. 3 wurde die Gesamtkörperbelastung berechnet. Der Berechnung wurde die Annahme zugrunde gelegt, daß sich ca. die Hälfte des Gesamtkörpercadmiums in der Leber und in den Nieren befindet (63, 65, 66).

Desweiteren wurde davon ausgegangen, daß die Nierenrinde zu ca. 65 % am Gewicht der Gesamtniere beteiligt ist (64), und daß die Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde ca. das 1,25-fache der Cadmium-Konzentration der Gesamtniere beträgt (64).

Es ergibt sich somit folgende Formel für die Körperbelastung mit Cadmium angegeben in μmol .

$$2 \times \left(\begin{array}{l} \text{Cd-Konzentration in der Leber } [\text{nmol/g Trockengewicht}] \\ \times \text{ Gewicht der Leber } [\text{g}] \times f_L + \text{Cadmium-Kon-} \\ \text{zentration in der Nierenrinde } [\text{nmol/g Trockengewicht}] \\ \times F_N \times \text{Gewicht der Niere } [\text{g}] \times f_N \end{array} \right) \times 0,001.$$

f_L = Umrechnungsfaktor Lebergewicht feucht-trocken = 0,24

f_N = Umrechnungsfaktor Nierengewicht feucht-trocken = 0,207

F_N = Umrechnungsfaktor Cadmium-Konzentration in der
Nierenrinde auf Cadmium-Konzentration in der
Gesamtniere = 0,8

Es ergeben sich die in Tab. 10 aufgeführten Werte, deren statistische Bearbeitung in Tab. 11 dargelegt ist.

Die Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 10 wiedergegeben. Wie zu erwarten ergibt sich eine log-normale Verteilung.

Da für Frauen sowohl in der Leber als auch in der Niere ein niedrigerer Median bei den Cadmium-Konzentrationen gefunden wurde, ergibt sich das gleiche Bild auch für die aus diesen Werten errechnete Gesamtkörperbelastung.

Tabelle 10

Gesamtkörperbelastung mit Cadmium in μmol .

(lfd. Nr. und S-Nr. wie in Tabelle 3)

Nr.	S-Nr.	Last	Nr.	S-Nr.	Last
1	108	108,7	31	153	40,3
2	111	87,6	32	154	70,1
3	113	32,7	33	155	66,7
4	114	47,5	34	158	38,1
5	115	44,0	35	164	35,0
6	116	77,4	36	165	42,.
7	117	13,2	37	166	42,1
8	118	133,7	38	168	77,2
9	119	150,4	39	169	20,2
10	120	56,3	40	170	35,5
11	121	47,8	41	173	155,9
12	122	142,1	42	174	76,2
13	123	65,0	43	175	44,9
14	124	58,3	44	180	32,7
15	125	106,8	45	181	64,5
16	127	54,1	46	183	20,7
17	129	73,2	47	184	35,1
18	130	49,0	48	185	120,9
19	133	37,6	49	187	303,9
20	134	31,5	50	188	84,2
21	135	54,6	51	189	26,6
22	136	81,5	52	190	19,4
23	137	26,3	53	191	17,8
24	141	14,0	54	192	91,2
25	143	25,5	55	195	55,3
26	147	93,0	56	198	36,6
27	148	46,0	57	201	112,5
28	149	55,0	58	202	98,4
29	150	57,7	59	204	55,6
30	152	65,7	60	205	19,0

Forts. Tab. 10

Nr.	S-Nr.	Last	Nr.	S-Nr.	Last
61	206	23,8	65	282	65,4
62	209	36,0	66	283	27,6
63	212	59,7	67	284	14,9
64	224	27,3	68	285	17,7

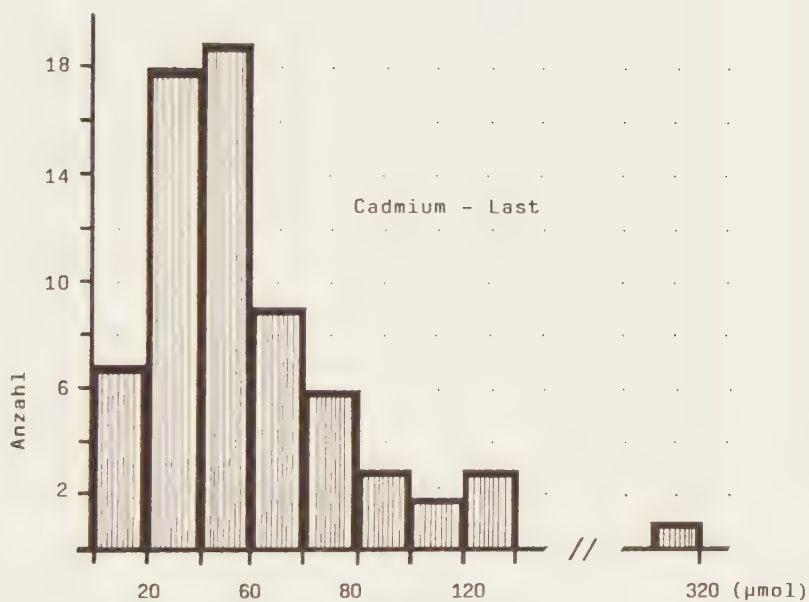


Abb. 10 Häufigkeitsverteilung der Gesamtkörperbelastung mit Cadmium in (μmol).

Zur Beurteilung der Körperbelastung mit Cadmium ist zu berücksichtigen, daß viele der untersuchten Leber- und Nierenproben von Patienten stammen, die an einer Leber- und/oder Nierenerkrankung litten.

Diese Leber- bzw. Nierenerkrankungen können ihrerseits den Cadmium-Spiegel der Gewebe beeinflussen.

Lauwerys (66) findet bei durch Cadmium stark geschädigten Nieren eine Abnahme der Nierenrindenkonzentration, und Drasch erhält insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose erniedrigte Leber- und Nierenmark-Konzentrationen für Cadmium (62).

Deshalb wurde hier der Einfluß der Leber- bzw. Nierenerkrankung auf die Cadmiumkonzentration im Gewebe und auf die daraus abgeleitete Gesamtkörperbelastung untersucht (Abs. 6.11).

Tabelle 11

Gesamtkörperbelastung mit Cadmium in μmol . Statistische Auswertung der Werte aus Tabelle 8.

	Ø-Alter	Median	$\bar{x}$	s	Bereich
alle Proben n = 68	63,7	51,6	60,8	45,6	13,2 - 303,9
männl. Proben n = 41	61,8	65,4	76,6	51,2	14,9 - 303,9
weibl. Proben n = 27	64,6	32,7	36,8	17,9	13,2 - 77,2

6.10. Korrelationen zwischen der Cadmium-Konzentration in der Leber, in der Nierenrinde, im Nierenmark und der Gesamtkörperbelastung

Da im hier vorliegenden Untersuchungsgut die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere nicht normal verteilt auftrat, wurden die verteilungsfreien Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

In Tab. 12 sind die Korrelationskoeffizienten mit den dazugehörigen Signifikantsniveaus zusammengestellt.

Zwischen der Cadmium-Konzentration in der Leber und den Cadmium-Konzentrationen in der Nierenrinde und im Nierenmark finden sich etwa gleichwertige, signifikante Korrelationen.

Eine stärkere Korrelation besteht zwischen den Cadmium-Konzentrationen in der Nierenrinde und im Nierenmark ($r_S = 0,61$; $P < 0,0001$). Obwohl die Cadmium-Gesamtkörperbelastung gleichermaßen aus den Konzentrationen in der Leber und in der Nierenrinde berechnet wurde, zeigt Tab. 10, daß die Körperlast wesentlich besser mit der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde korreliert ($r_S = 0,90$), als mit dem entsprechenden Leberwert ($r_S = 0,53$).

Tabelle 12

Korrelationen zwischen den Cadmium-Konzentrationen in der Leber, in der Nierenrinde, im Nierenmark und der Cadmiumkörperbelastung (Spearman'sche Rangkorrelationen). Angegeben sind die Rangkorrelationskoeffizienten und in Klammern die Signifikanzniveaus. $n = 68$

	Cd-L	Cd-NR	Cd-NM	Cd-Last
Cd-L	1,0000			
Cd-NR	0,3665 (0,0027)	1,0000		
Cd-NM	0,3474 (0,0045)	0,6110 (0,0000)	1,0000	
Cd-Last	0,5317 (0,0000)	0,9002 (0,0000)	0,5503 (0,0000)	1,0000

6.11. Cadmium-Konzentration in der Leber der Niere und
Gesamtkörperbelastung in Abhängigkeit von der Leber- und
Nierenerkrankung

Die Beurteilung des Einflusses einer Leber- und Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere muß mit großer Vorsicht erfolgen. Einerseits ist für eine aussagekräftige statistische Auswertung ein größeres Kollektiv erforderlich, als es hier zur Verfügung stand, andererseits bewegen sich die Einzelwerte meistens im Rahmen der Werte, die für die Gruppe der Patienten ohne Leber- oder Nierenerkrankung ermittelt wurden. Desweiteren ist zu berücksichtigen, daß Raucher, je nach Tabakkonsum, bis zu dreifach höhere Cadmium-Werte in der Nierenrinde (62) aufweisen können. Damit wird der Einfluß einer Leber- oder Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration stark überlagert.

In dieser Arbeit sollten neben der Erarbeitung der technischen Voraussetzungen für die direkte Vermessung lyophilisierter Biopsieproben auf Cadmium, zunächst Hinweise erhalten werden, in wieweit Erkrankungen der Leber und der Niere möglicherweise die Cadmium-Konzentration in beiden Organen beeinflussen. Eine gesicherte diesbezügliche Antwort sollte nun aus einer wesentlich größeren Probenzahl erarbeitet werden.

6.1.1.1. Einfluß einer Lebererkrankung auf die Cadmiumkonzentration in der Leber und in der Niere

Die Diagnosen für die Lebererkrankungen wurden der Gesundheitskollen entnommen. Tab. 13 zeigt die arithmetischen Mittelwerte der Cadmium-Gewebekonzentration und der Cadmium-Körperbelastung in Abhängigkeit von der Lebererkrankung der Patienten.

Bei Personen ohne Lebererkrankungen finden sich relativ hohe Konzentrationen in der Nierenrinde bei relativ niedriger weicher im Nierenmark. Möglicherweise ist in diesen Fällen die ausreichende Bildung des Cadmium-bindenden Transferrin in der Leber verantwortlich für die Deposition und Fixierung des Cadmiums in der Nierenrinde. Insgesamt betrachtet scheint bei Patienten mit einer Lebererkrankung die Gesamtkörperbelastung niedriger zu liegen als bei Patienten ohne Leberschaden. Eine Ausnahme bildet der Fall einer Einzelzellnekrose mit deutlich über dem Durchschnitt liegenden Werten für die Nierenrinde und die Körperlast. In allen übrigen Fällen findet sich eine verminderte Körperbelastung mit Cadmium. Diese resultiert - wie aus Tab. 13 ersichtlich - primär aus einer Verminderung der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde. Eine reduzierte Cadmiumkonzentration in der Leber findet sich bei dem einem Fall einer Glykogenspeichererkrankung, außerdem bei Verfettung der Leber, sowie in geringem Ausmaß bei Leberzirrhose. Bei dem Patienten mit zirrhotischer Veränderung der Leber fällt zudem die fast gleichmäßige Verteilung des Cadmiums zwischen Nierenrinde und Nierenmark auf, während im Durchschnitt aller Fälle die Nierenmark-Konzentration nur etwa die Hälfte der Nierenrinde-Konzentration beträgt (s. Abschnitt 6.2.).

Die bei Leberzirrhose fast identischen Cadmium-Konzentrationen in der Nierenrinde und im Nierenmark ergeben sich jedoch nur bei alleiniger Betrachtung der Durchschnittswerte. Prüft man die Fälle einzeln, so findet sich nur bei ca. der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose dieser Befund. Den höchsten Wert der Cadmium-Belastung weist ein Patient mit Einzelzellnekrose auf, der niedrigsten ein Patient mit einer Glykogenspeichererkrankung. Weder der Lebererkrankung spielt für die Beurteilung der Cadmium-Konzentration im Gewebe und der Cadmium-Körperlast die Nierenerkrankung eine wichtige Rolle.

Tabelle 13

Abhängigkeit der Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere, sowie der Cadmium-Körperbelastung von der Lebererkrankung.

Lebererkrankung	n	nmol/g Trockengewicht			µmol Last
		Cd-L	Cd-NR	Cd-NM	
keine	12	23	516	178	79
Zirrhose	9	19	370	329	54
Verfettung	21	14	384	221	55
Stauungsleber	15	24	392	254	55
Metastasen	7	29	434	252	65
Einzelzellnekrose	1	36	887	249	134
Ödem	2	27	432	272	65
Glykogensp.erkr.	1	16	310	140	40
gesamt	68	21	420	239	61

6.11.2 Einfluß der Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere

In Tab. 14 sind die arithmetischen Mittelwerte der Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere, sowie die daraus berechnete Körperbelastung an Cadmium in Abhängigkeit zur Nierenerkrankung wiedergegeben.

Die Angaben zur Nierendiagnose beruhen wieder auf den Sektionsprotokollen.

Betrachtet man den Einfluß einer Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration in der Leber, so fallen zwei niedrige Konzentration bei Patienten mit Metastasen und Nierennekrose auf. Bei einem Patienten mit Metastasen war auch die Leber mitbeteiligt, der Patient mit der Nierennekrose zeigte eine beginnende Leberzirrhose. Damit wäre zumindest im letzteren Fall die niedrige Cadmium-Konzentration in der Leber zu erklären. Wie aus Tab. 13 hervorgeht, bedingen Lebermetastasen für sich nicht zwangsläufig eine niedrigere Cadmium-Konzentration. Es war im Gegenteil bei diesen Fällen die Cadmium-Konzentration im Mittel höher als bei Patienten ohne Lebererkrankung. Relativ niedrige Cadmium-Leberwerte finden sich bei Patienten mit Nierenödem und bei einem Patienten mit Nephrose.

Höhere Cadmium-Leberwerte als der Durchschnitt der Patienten ohne Nierenerkrankung aufweist, liegen bei jeweils einem Fall mit Nierenverfettung und Markfibrose und mit Schockniere vor.

Betrachtet man die Auswirkungen einer Nierenerkrankung auf die Cadmium-Werte in der Niere, so fallen die niedrigeren Cadmium-Werte bei Glomerulonephritis, Nierenverfettung und Nekrose auf. Höhere Cadmium-Werte in der Niere, als sie durchschnittlich bei Patienten ohne Nierenerkrankung vorliegen, wurden bei einem Nephrosepatienten und besonders bei einem Patienten mit Markfibrose festgestellt.

Die hier untersuchten Patienten mit Schockniere weisen bei der Bildung des Mittelwertes eine relativ gleichmäßige Verteilung des Cadmiums zwischen Nierenrinde und Nierenmark auf. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß drei der sechs Patienten mit Schockniere eine höhere Cadmium-Konzentration im Nierenmark, drei eine höhere

Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde hatten. Als Ursache dafür kommt die bei Schockniere auftretende Minderperfusion mit daraus resultierender Tubulusnekrose in Betracht.

Die niedrigsten Werte für die Gesamtkörperbelastung finden sich bei Glomerulonephritis, Nierenmetastasen und bei Nekrose. Ein deutlich erhöhter Wert für die Gesamtkörperbelastung fand sich bei einem Patienten mit Markfibrose.

Tabelle 14

Abhängigkeit der Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere, sowie der Cadmium-Körperbelastung von der Nierenerkrankung.

Nierenerkrankung	n	nmol/g Trockengewicht			µmol Last
		Cd-L	Cd-NR	Cd-NM	
keine	12	23	471	240	65
Glomerulonephritis	1	25	109	224	26
Verfettung	1	49	179	50	48
Nierenbeckenstein	1	26	394	37	48
Metastasen	2	9	211	168	28
Markfibrose	1	36	2120	318	304
Gefäßerkrankung	30	19	407	236	58
Nekrose	1	6	87	68	14
Ödem	5	12	270	164	40
Schockniere	6	31	491	424	75
diab. Glomeruloskler.	6	19	345	214	47
Nephrose	1	12	803	528	109
Adenom	1	17	232	69	70
gesamt	68	21	420	239	61

6.12. Vergleich der Meßergebnisse mit den Angaben anderer Autoren

6.12.1. Cadmium im Blut

Veröffentlichungen von AAS-photometrischen Untersuchungen des Cadmiums, die länger als 10 Jahre zurückliegen weisen i.A. wegen Meßungenauigkeiten zu hohe Werte aus. Deshalb sollten nur Publikationen der letzten Jahre herangezogen werden, bei denen eine Qualitätskontrolle durchgeführt wurde. Das gleiche gilt natürlich auch für die Cadmium-Bestimmungen aus Urin oder in Geweben. Zudem ist zu berücksichtigen, daß Raucher eine deutlich höhere Cadmium-Blutkonzentration als Nichtraucher aufweisen und diese wiederum vom Ausmaß des Rauchens abhängt.

Ellinder (3) kommt durch eine Auswertung der Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre zu dem Ergebnis, daß für Nichtraucher der Median der Cadmium-Blutkonzentration bei 0,4 - 0,1 µg/l liegt, während für Raucher der Median zwischen 1,4 und 4,5 µg/l gefunden werden. Dies entspricht in SI Einheiten 3,6 - 8,9 nmol/l für Nichtraucher und 12,5 - 40,0 nmol/l für Raucher. Wir fanden für unser gemischtes Kollektiv aus Rauchern und Nichtrauchern als Median 6,9 nmol/l, wobei die Werte in einem Bereich von 2,7 - 33,8 nmol/l lagen.

Schiele (68) gibt in einer 1986 erschienen Arbeit als oberen Referenzwert, umgerechnet in SI Einheiten, 26,7 nmol/l für Cadmium im Blut an. Dies deckt sich sehr gut mit dem von uns ermittelten Referenzbereich von 2,9 - 24,3 nmol/l.

6.12.2. Cadmium im Urin

Die in der Literatur zu findenden Angaben über die Cadmium-Ausscheidung im Urin werden meist pro Liter angegeben. Hier wurde jedoch die Messung der Cadmium-Ausscheidung pro Tag bevorzugt, da so eine zuverlässigere Aussage über die Cadmium-Ausscheidung ermöglicht wird, zumal die Ausscheidung von der Tageszeit abhängig ist. Raucher scheiden mehr Cadmium aus als Nichtraucher.

Elinder (83) ermittelte aus Literaturrecherchen eine Cadmium-Ausscheidung von ca. 1 µg/l für nicht Cadmium-exponierte Personen. Dies entspricht in SI Einheiten 8,9 µmol/l.

In einer eigenen Studie (70) in Schweden fand er bezogen auf 24 Stunden eine Cadmium-Ausscheidung von 0,25 - 0,5 µg entsprechend 2,2 - 4,4 nmol/d für Nichtraucher und ca. 0,7 µg/d entsprechend 6,2 nmol/d für Raucher.

Schiele (68) gibt als oberen Richtwert des Referenzbereichs 26,7 nmol/l an. Wir fanden eine Cadmium-Ausscheidung von 1,0 - 28,8 nmol/d mit einem Median von 4,6 nmol/d.

Damit stimmen unsere Ergebnisse gut mit den Angaben der neueren Literatur überein.

6.12.3. Cadmium in der Leber

Die meisten Autoren beziehen die Cadmium-Konzentration im Gewebe auf Feuchtgewicht. Wegen der Verdunstung von Wasser aus dem Gewebe, die mit der Zeit in der das Gewebe "offen" liegt und mit abnehmender Probenmasse zunimmt, haben wir es vorgezogen, unsere Proben zu lyophilisieren und alle Konzentrationsangaben auf das Trockengewicht zu beziehen.

Um trotzdem eine Umrechnung zwischen den Ergebnissen vornehmen zu können haben wir einen Faktor für die Umrechnung von Feuchtauf Trockengewicht für Leber, Nierenrinde und Nierenmark ermittelt (s. Abschn. 6.9.1.).

Bei Kjellström (34) findet sich ein Vergleich der Leberkonzentration, die in drei verschiedenen Ländern gemessen wurden. So betrug in

einer schwedischen Population der geometrische Mittelwert der Leberkonzentration $0,8 \mu\text{g}$ ($= 7,1 \text{ nmol}$)/g Feuchtgewicht, für eine Bevölkerungsgruppe in den USA ca. $1 \mu\text{g}$ ($= 8,9 \text{ nmol}$)/g Feuchtgewicht und für eine japanische Gruppe ca. $3 \mu\text{g}$ ($= 26,7 \text{ nmol}$)/g Feuchtgewicht.

Drasch (62) erhielt bei Probanden aus dem Münchner Raum einen Median von $0,82 \mu\text{g}$ ($= 7,3 \text{ nmol}$)/g Feuchtgewicht.

Rechnet man diese Werte mit dem Faktor 0,24 von Feuchtgewicht auf Trockengewicht um, so erhält man 29,6; 37,1 und 111,3 nmol/g Trockengewicht für die Meßdaten aus Schweden, USA und Japan, sowie 30,4 nmol/g Trockengewicht für den Münchner Raum.

Es fand sich in den hier untersuchten Proben, als Median 16,0 nmol/g Trockengewicht (s. Tab. 7), dieser liegt also niedriger als die Literaturwerte. Wir vermuten, daß die Diskrepanz zu den Meßwerten in der Literatur aus der Unsicherheit der Umrechnung der Konzentrationsangaben von Feuchtgewicht auf Trockengewicht resultiert (s. Abschn. 6.12.4.).

6.12.4. Cadmium in der Niere

Literaturangaben über Cadmium-Konzentrationen in der Niere finden sich meist nur für die Nierenrinde. Das Verhältnis zwischen der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde und der Cadmium-Konzentrationen im Nierenmark wird meist mit 2 : 1 angegeben (3). Es fand sich im Durchschnitt ein Faktor von 0,56 für die Konzentration im Nierenmark bezogen auf die Konzentration in der Nierenrinde. Für die Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde findet sich wieder bei Elinder (3) eine Literaturzusammenstellung, welche Studien aus 120 verschiedenen Ländern berücksichtigt. Die Cadmium-Konzentrationen in der Nierenrinde liegen demnach im Mittel zwischen 20 und $40 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht, das entspricht 177,9 - 355,8 nmol/g Feuchtgewicht. Lediglich in Japan lag die Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde im Mittel bei ca. $100 \mu\text{g/g}$ Feuchtgewicht, entsprechend 889,6 nmol/g Feuchtgewicht.

Drasch (62) erhielt für den Münchner Raum als Median 21,9 µg (= 194,8 nmol)/g Feuchtgewicht.

Schiele et al. (71) fanden in einer Untersuchung im Bayerischen Raum in den Jahren 1970/1971 als arithmetisches Mittel 21 µg (= 186,8 nmol) pro g Feuchtgewicht. In einer Untersuchung im Jahre 1980 erhielt er, offenbar in der Gesamtniere, 7,9 µg (= 70,3 nmol)/g Feuchtgewicht.

Rechnet man diese Werte mit einem Faktor von 0,20 auf das Trockengewicht um (s. Abschn. 6.9.1.), so ergeben sich folgende Konzentrationen: 1334 nmol/g Trockengewicht als arithmetisches Mittel für die Angaben aus der Übersicht bei Elinder (3) und 974 nmol/g Trockengewicht (Median) für die von Drasch im Raum München gefundenen Werte.

Nach den Angaben von Schiele (71) errechnet sich für die Untersuchung von 1970/1971 ein Wert von 934 nmol/g Trockengewicht und für die Untersuchung von 1980 umgerechnet auf Nierenrinde 439 nmol/g Trockengewicht (jeweils arithmetisches Mittel).

Bei den hier vorliegenden Proben aus dem Raum Augsburg fanden sich als Median in der Nierenrinde 315,4 nmol/g Trockengewicht (s. Tab. 8). Dies liegt somit deutlich niedriger als die Literaturwerte.

Um die Problematik der Umrechnung von Feucht- auf Trockengewicht näher zu beleuchten, wurden 3 große Nierenrindenproben, welche in einem geschlossenen Gefäß eingefroren waren, aufgetaut und ein Stück davon auf Cadmium vermessen. Von den gleichen Proben war zuvor eine geringe Menge lyophilisiert und die Cadmium-Konzentration bestimmt worden. Aus der Gegenüberstellung der Meßwerte, die aus der feuchten und der lyophilisierten Probe gewonnen wurden, ergab sich ein durchschnittlicher Umrechnungsfaktor von 0,26.

Erwartet hatte man einen Umrechnungsfaktor von 0,20, wie er aus dem Vergleich der Gewichte von Nierenrindenproben in feuchtem und lyophilisiertem Zustand ermittelt worden war (s. Abschn. 6.9.1.). Offensichtlich ist also ein Teil des Wassers aus der feuchten Probe verdunstet.

Daraufhin wurde die Verdunstung von Wasser aus Nierenrindenproben näher untersucht. Es wurde ein 1 mg schweres Stück feuchte Nierenrinde (dies entspricht etwa der Menge, die bei einer direkten Vermessung im AAS-Gerät eingesetzt wird) in eine geschlossene Analysenwaage (ME 30) gelegt. Diese Probe verlor in nur 3 Minuten 25 % ihres Gewichtes. Bei einem 16,2 mg schweren Stück feuchter Nierenrinde fanden wir in 5 Minuten eine Abnahme des Gewichtes um etwa 5 %. Bereits unmittelbar nach der Sektion verdunstet Wasser aus dem Gewebe, zumal die Organe meist aufgeschnitten offen auf dem Tisch liegen. Die Verdunstung von Wasser fällt um so gravierender ins Gewicht, je kleiner die Proben geschnitten werden und je mehr Zeit bis zur endgültigen Wägung der Analysenprobe vergeht. Deshalb scheint die Annahme berechtigt, daß eine Umrechnung von Feucht- auf Trockengewicht mit enormen Fehlern behaftet ist. Die in der Literatur angegebenen Gewebekonzentrationen dürften deutlich höher liegen als eine in situ vorgenommene Konzentrationsermittlung ergeben würde.

Bei Literaturvergleichen muß zudem berücksichtigt werden, ob die Werte als arithmetisches Mittel oder als Median ausgedrückt sind. Der Median liegt, da es sich im allgemeinen um log-normale Häufigkeitsverteilungen handelt, niedriger als das arithmetische Mittel.

Die Mediane betragen in den hier durchgeführten Untersuchungen bei den Leberproben 77,6 %, bei Nierenrinden- 75,1 % und bei Nierenmark-Proben 78,1 % des jeweiligen arithmetischen Mittels.

Elinder (3) gibt das Verhältnis von geometrischem zu arithmetischem Mittel für die Leber mit 80 % und für die Niere mit 85 % an.

6.12.5. Gesamtkörperbelastung

In der Literatur angegebene Werte für die Gesamtkörperbelastung liegen für Europa und USA zwischen 5 mg und 30 mg (65). Dies entspricht in SI Einheiten 44,5 - 266,8 μmol .

Für Japan wurden z.T. wesentlich höhere Werte um 80 mg (= 711,7 μmol) angegeben.

Drasch (62) errechnete aus seinem Untersuchungsgut eine Cadmium-Belastung von durchschnittlich 15,4 mg (= 137 μmol).

Aus den hier gewonnenen Meßdaten wurde eine durchschnittliche Körperlast von 60,8 μmol errechnet. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der Literaturangaben.

Da die Körperlast aus den Leber- und Nierenrindenkonzentrationen berechnet wird und diese auf Feuchtgewicht bezogenen Daten in der Literatur meist höher liegen als in dem hier vorliegenden Untersuchungsmaterial (s. Abschn. 6.12.3. und 6.12.4.) muß erwartet werden, daß auch die Körperbelastung in dem hier untersuchten Kollektiv niedriger ausfällt, als von anderen Autoren berichtet.

Die hier vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile

1. Untersuchung des Einflusses einer Nierenerkrankung auf die Cadmium-Konzentration im Blut und auf die Cadmium-Ausscheidung im Urin. Parallel dazu wurden - als Hinweis auf eine eventuelle Nierenschädigung durch Cadmium - die β_2 -Mikroglobulin- und die Gesamtproteinausscheidung (semiquantitativ) ermittelt.

Es wurden 187 nierengesunde Patienten (Creatinin im Serum $< 110 \mu\text{mol/l}$), davon 97 männliche (Alter 3 - 83 J.) und 90 weibliche (Alter 2 - 91 J.), sowie 141 nierenkranke Patienten (Crea. i. S. $> 160 \mu\text{mol/l}$), davon 91 männliche (Alter 19 - 92 J.) und 50 weibliche (Alter 20 - 93 J.) untersucht. Der obere Richtwert des Referenzbereiches für Creatinin im Serum liegt bei $120 \mu\text{mol/l}$. Für die Nierengesunden ergab sich ein Referenzbereich im Blut von $2,9 - 24,3 \text{ nmol/l}$ (Median 6,9), für die Ausscheidung im Urin ein Bereich von $1,1 - 23,0 \text{ nmol/d}$ (Median 4,6). ($1 \text{ nmol} = 0,112 \mu\text{g}$ Cadmium)

Die nierenkranken Patienten zeigten gegenüber den nierengesunden Patienten eine im Median um $2,8 \text{ nmol/l}$ signifikant höhere Cadmium-Konzentration im Blut. Die Cadmiumausscheidung im Urin lag bei den Nierenkranken im Median um $3,5 \text{ nmol/d}$ ebenfalls signifikant höher.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Cadmium-Konzentration im Blut konnte weder für die Nierengesunden, noch für die Nierenkranken festgestellt werden. Jedoch fand sich bei den über 40-Jährigen eine signifikant niedrigere Cadmium-Ausscheidung im Urin für Frauen in beiden Kollektiven. Die Cadmium-Konzentration im Blut zeigt ein fast gleichförmiges Bild über alle Altersstufen mit einem Anstieg zum 2. Lebensjahrzehnt und einem leichten Abfall bei den über 70-Jährigen. Eine ähnliche Verteilung ergibt sich für die Cadmiumausscheidung im Urin, mit einem kontinuierlichen Anstieg zum 3. Lebensjahrzehnt und ebenfalls einem Rückgang bei den über 70-Jährigen. Die Untersuchung auf Korrelationen zwischen Cadmium im Blut, Cadmium im Urin, β_2 -Mikroglobulin- und Gesamtproteinausscheidung ergab eine schwache aber signifikante Korrelation zwischen Cadmium im Blut und Cadmium im Urin. Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient lag für die Nierengesunden bei 0,21 ($P < 0,05$) und bei den Nierenkranken bei 0,31 ($P < 0,0001$).

Abgesehen von einer Korrelation zwischen der β_2 -Mikroglobulin- und der Gesamteiproteinausscheidung im Urin bei den Nierengesunden ($r_s = 0,51$) konnten keine weiteren statistisch signifikanten Korrelationen gefunden werden. Die hier gefundenen Cadmiumkonzentrationen in Blut und Urin decken sich jedoch gut mit den Angaben aus neueren Veröffentlichungen.

2. Bestimmung der Gesamtkörperbelastung mit Cadmium bei der Bevölkerung im Raum Augsburg durch Messung der Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere.

Die Cadmium-Konzentrationen in Leber und Niere wurden bei 68 verstorbenen Patienten (41 männl., 27 weibl.) untersucht. Sie lagen in der Leber zwischen 2,2 und 77,3 (Median 16,0) nmol/g Trockengewicht, in der Nierenrinde zwischen 87,2 und 2120,0 (Median 315,4) nmol/g Trockengewicht, im Nierenmark zwischen 34,7 und 913,7 (Median 186,4) nmol/g Trockengewicht. Die Konzentrationen im Nierenmark betrugen im Durchschnitt das 0,56-fache der für die Nierenrinde gefundenen Cadmium-Konzentrationen. Frauen zeigten im Durchschnitt in Leber, Nierenrinde und Nierenmark niedrigere Konzentrationen als Männer. Als Gesamtkörperbelastung wurden in dem hier vorliegenden Kollektiv Werte zwischen 13,2 und 303,9 μmol mit einem arithmetischen Mittel von 60,8 μmol gefunden. Beim Literaturvergleich zeigen sich hier niedrigere Gewebekonzentrationen an Cadmium. Diese Diskrepanz dürfte größtenteils durch die unsichere Umrechnung von Angaben, bezogen auf Feuchtgewicht, gegenüber Angaben, bezogen auf Trockengewicht entstehen. Zwischen den Cadmium-Konzentrationen in der Leber und denen in Nierenrinde und Nierenmark findet sich eine gleichwertige Korrelation mit $r_s = 0,35$, zwischen den Cadmium-Konzentrationen in Nierenrinde und Nierenmark eine stärkere mit $r_s = 0,61$. Obwohl die Gesamtkörperbelastung mit Cadmium gleichermaßen aus den Konzentrationen in der Leber und in der Nierenrinde berechnet wurde, korreliert die Körperlast wesentlich besser mit der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde ($r_s = 0,90$) als mit den entsprechenden Leberwerten ($r_s = 0,53$).

Abschließend wird der Einfluß von Leber- und Nierenerkrankungen auf die Cadmium-Konzentration in der Leber und in der Niere behandelt. Multimorbidität der Patienten sowie Klassifizierungsprobleme zwingen hier jedoch zu vorsichtiger Interpretation.

Literaturverzeichnis

1. Neumüller, O.A., Römpfs Chemielexikon 8. Aufl. 1979; Franckh'sche Verlagsbuchhandlung
2. Umweltbundesamt, Berlin: Cadmiumbericht 1980
3. Friberg, L., Elinder, C. A., Kjellström, T., Nordberg, G. F. (Hrsg.):
Cadmium and Health.
A Toxicological and Epidemiological Appraisal (1984)
CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, USA
4. Page, A. L., Bingham, F. T. und Shang, A. C.:
Cadmium, in Effect of Heavy Metal Pollution on Plants Vol. 1.
77 - 109 (1981), Lepp, N. W. Ed., Applied Science Publ. Barking, Essex,
England
5. Schaller, K. H., Lindner, K. und Lehnert, G.:
Atomabsorptionsspektroskopische Schwermetallbestimmung im Trinkwasser.
Arch. Hyg. Bakteriол. 152 (1968) 298
6. Schröder, H. A. und Balassa J. J.:
Abnormal Trace Metals in Man.
Cadmium J. Chron. Dis. 14 (1961) 236
7. Trinkwasserverordnung vom 31.01.75 (BGBL I S. 453, berichtigt 679)
8. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-
Westfalen:
Umweltprobleme durch Schwermetalle im Raum Stollberg. Düsseldorf 1975
9. Essing, H. G., Schaller, K. H., Szadkowski, D. und Lehnert, G.:
Usuelle Cadmium-Belastung durch Nahrungsmittel und Getränke.
Arch. Hyg. Bakteriол. 153 (1969) 490
10. Niedersächsischer Sozialminister, Hrsg.:
Umweltschutz in Niedersachsen, Reinhaltung der Luft. Heft (1974)

11. Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien im Bundesgesundheitsamt:
Blei-, Cadmium- und Quecksilbergehalte von Lebensmitteln in der Bundesrepublik Deutschland. Berlin, 01.10.1975
12. Szadkowski, D., Schwarz, H., Schaller, K. H. und Lehnert, G.: Zur ökologischen Bedeutung des Schwermetallgehaltes von Zigaretten.
Arch. Hyg. Bakteriol. 152 (1969) 1
13. World Health Organisation: Evaluation of Certain Food Additives and the Contaminants Mercury, Lead and Cadmium.
Tech. Rep. Ser. 505 Genf (1972)
14. Task Group an Metal Interaction:
Accumulation of Toxic Metals with Special Reference to their Absorption, Excretion and Biological Half-times.
Environ. Physiol. Biochem. 3 (1973) 65 - 107
15. Oberdörster, G., Baumert, H. P., Hochrainer, D. und Stoeber, W.: The Clearance of Cadmium aerosols after inhalation or by intratracheal instillation.
Zentralbl. Bakteriol. (B) 170 (1980) 35 - 43
16. Lewis, G. P., Coughlin, L., Jusko, W. und Hartz, S.:
Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man.
Lancet Feb. 5 (1972) 291 - 292
17. Elinder, C. G., Kjellström, F., Friberg, L., Lind, B. and Linnmann, L.:
Cadmium in Kidney Cortex, Liver and Pancreas from Swedish Autopsies.
Arch. Environ. Health 31 (1976) 292 - 302
18. Elinder, C. G., Friberg, L., Lind, B. and Jawaid, M. : Lead and Cadmium levels in blood sampels from the general population of Sweden.
Environ. Res. 30 (1983) 233 - 253

19. Rahola, T., Arau, R. K. and Mietlinen, J. K.:
Half-time Study of Mercury and Cadmium by Whole Body Counting.
Assessment of Radioactive Contamination in Man; I. A. E. A. Wien
(1972) 553
20. Flanagan, P. R., Mc Lellan, J. S., Haist, J., Cherian, M.G.,
Chamberlain, M. J. and Valberg, L. S.:
Increased Dietary Cadmium Absorption in Mice and Human Subjects
with Iron Deficiency.
Gastroenterology 74 (1978) 841 - 846
21. Nordberg, G. F.: Cadmium metabolism and toxicity.
Environ. Physiol. Biochem. 2 (1972) 7 - 36
22. Andersen, O., Hägerstrand, I. und Nordberg, G. F.: Effect of the
chelating agent Sodiumtripolyphosphate.
Environ. Res. 29 (1982) 56 - 61.
23. Leber, A. P., und Miya, T. S.:
A mechanism for cadmium- and zinc-inducend tolerance to cadmium
toxicity: Involvement of metallothionein.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 37 (1976) 403 - 414
24. Nordberg, G. F., Piscator, M. und Lind, B.:
Distribution of Cadmium among protein fractions of mouse liver.
Acta Pharmacol. Toxicol, 29 (1971) 456 - 570
25. Gunn, S. A. und Gould, T. C.:
Selective accumulation of ^{115}Cd by cortex of rat kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96 (1957) 820 - 823
26. Nordberg, G. F.:
Chelating agents and Cadmium toxicity. Problems and prospects.
Environ. Health Perspect. 54 (1984) 213 - 218

27. Sumino, K., Hayakawa, K., Shibata, T. und Kitamura, S.:
Heavy metals in normal Japanese tissues.
Arch. Environ Health 30 (1975) 487 - 494

28. International Commission on Radiological Protection. Report of the Task
Group on Reference Man, Rep. Nr. 23.
Pergamon Press, Oxford (1975)

29. Nordberg, G. F., Piscator, M. und Nordberg, M:
On the distribution of Cadmium in blood.
Acta Pharmacol. Toxicol. 30 (1971) 289 - 295

30. Chaube, S. H., Nishimura, H. und Swinyard, C. A.:
Zinc and Cadmium in Normal Human Embryos and Fetuses.
Arch. Environ. Health 26 (1973) 237

31. Nogawa, K., Kobayashi, E., Inaoka, H. und Ishizaki, A.:
The relationship between the renal effects of Cadmium and Cadmium-
concentration in urin among the inhabitants of Cadmium polluted areas.
Environ Res. 14 (1977) 391 - 400

32. Kjellström, T.: A mathematical model for the accumulation of Cadmium
in human kidney cortex.
Nord. Hyg. Tidskr. 53 (1971) 111 - 119

33. Kjellström, T.: Accumulation and Renal Effects of Cd in Man.
A Dose - Response Study.
Doctoral thesis. Karolinska Inst. Stockholm (1977):

34. Kjellström, T.: Exposure and accumulation of Cadmium in populations from
Japan, the United States and Sweden.
Environ Health Perspect. 28 (1979) 169 - 197

35. Belon, D. C., Andrews, G. S., Davies, H. J., Howells, L. und Smith, G.
F.: Acute Cadmium-fume poisoning.
Brit. J. Industr. Med. 23 (1966) 292.

36. Christensen, E.: Cadmium Poisoning.
Arch. Industr. Health 16 (1975) 8
37. Cramer, H. I.: Eine akute perorale Cadmium-Gruppenvergiftung.
Deutsch. Ges. Wesen 11 (1956) 1056
38. Fraut, S. und Kleemann, J.:
Cadmium Food Poisoning. J. Amer. Med. Ass. 117 (1941) 86
39. Friberg, L.: Health Hazards in the Manufacture of Alkaline Accumulators
with Spezial reference to chronic Cadmium Poisoning.
Acta Med. Scand. 138 Suppl. 240 (1950) 1 - 124
40. Lauwerys, R. R., Buchet, J. P., Roels, H. A., Browsers, J. und
Stanescu, P.: Epidemiological survey of workers exposed to Cd.
Arch. Environ Health 28 (1974) 145
41. Potts, C. L.: Cadmium Proteinuria - the Health of Battery workers
exposed to Cadmium-oxide Dust.
Ann. Occup. Hyg. 8 (1965) 55
42. Thind, G.: Role of Cadmium in Human and Experimental Hypertension.
J. Air Poll. Contr. Ass. 22 (1972) 267
43. Pujol, M., Arlet, J., Bollinelli R. und Charles, P.: Tubulopathie des
Intoxications chroniques par le Cadmium.
Arch. Mal. Prof. 31 (1970) 637
44. Takenaka, S., Oldiges, H., Hochreiner, D. und Oberdörster, G.:
Carcinogenicity of Cadmium chloride aerosols in Wistar rats.
J. Nat. Cancer Inst. 70 (1983) 367 - 373
45. Kipling, M. D. und Waterhouse, I. A. H.:
Cadmium and Prostatic Carcinoma.
Lancet April 1 (1967) 730

46. Kjelström T.: Calculations on Exposure Limits for the Prevention of Cadmium-induced Health effects.
First Int. Cd. Conference San Francisco Jan. 31 - Feb. 2. (1977)
47. Roels, H. A., Lauwerys, R. R., Buchet, J. P., Bernard, A., Chettle, D. R.; Harvey T. C. und Al Haddad, I. K.:
In vivo measurement of Liver - and Kidney - cadmium in workers exposed to this metal:
It's significance with respect to Cadmium in blood and urine.
Environ. Res. 26 (1981) 217 - 240
48. Welz, B.: Atomabsorptionsspektrometrie
3. Aufl. 1983 Verlag Chemie Weinheim.
49. Sachs, L.: Angewandte Statistik, Springer Verlag, Berlin 230 - 236 (1984)
50. Solheim, B. G. und Thorsby, E.:
 β_2 -microglobulin is part of the HLA molecule in the Lymphocyte membrane.
Nature 249 (1974) 36
51. Peterson, P. A., Cunningham, B. A., Berggörd, I. und Edelman, G.:
 β_2 -Microglobulin - a free immunoglobulin domain.
Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 69 (1972) 1697 - 1701
52. Karlson, F. A., Wibell, L. und Evrin, P. E.:
 β_2 -Microglobulin in clinical medicine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40 (1980) 27 - 30
53. Statius van Eps, L. W. und Schardijn, G. H. C.:
 β_2 -microglobuline and the renal tubule.
In: Non-invasive Diagnosis of Kidney Disease.
Ed. Lubec, G. (1983) 103 - 143.
54. Manicourt, D., Brauman, H. und Orloff, S.:
Plasma and Urinary Levels of β_2 -Microglobulin in rheumatoid Arthritis.
An. rheum. Dis. 37 (1978) 328 - 332

55. Amlot, P. L. und Adinolfi, M.: Serum β_2 -microglobulin and its prognostic value in lymphomas.
Europ. J. Cancer 15 (1979) 791 - 796
56. Cooper E. H. und Child, J. A.: Serum β_2 -microglobulin in the assessment of lymphoid neoplasia: a review. Tumor Diagnostik 2 (1981) 167 - 176
57. Bhalla, R. B., Satai, B., Mertelsmann, R. und Scharzt, M. K.: Abnormally high concentrations of β_2 -microglobulin in aquired immuno deficiency syndrom (AIDS) patients.
Clin. Chem. 29 (1983) 1560
58. Brockhaus, A., Freier, J., Evers, U., Jermann, E. und Dolgner, R.: Levels of cadmium and lead in blood in relation to smoking, sex, occupation and other factors in an adult population of the FRG.
Int. Arch., Occup. Environ. Health 52 (1983) 167 - 175
59. Tulley, R. T. and Lehmann, H. P.: Method for the simultaneous determination of cadmium and zinc in whole blood by atomic absorption spectrophotometry and measurement in normotensive and hypertensive humans.
Clin. Chem. Acta 122 (1982) 189 - 202
60. Schiele, R.: Kidney damage from occupational Cadmium Exposure.
Trace Elements in Medicine 3 (1986) 62 - 66.
61. Jaweid, M., Lind, B. and Elinder, C. G.:
Determination of Cadmium in urine by extraction and flameless atomic - absorption spectrometry. Comparison of urine from smokers and nonsmokers of different sex and age.
Talanta 30 (1983) 509 - 513
62. Drasch, G.: Die anthropogene Blei- und Cadmium-Belastung des Menschen. Untersuchungen an Skelett- und Organmaterial.
Habilitationsschrift Ludwig Maximiliansuniversität München 1983

63. Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G. F. and Kjellström, T.:
Cadmium in the Environment.
2nd edition CRC Press Cleveland 1974
64. Swartengren, M., Elinder, C. G., Lind, B. and Friberg, L.: Distribution and
concentration of Cadmium in human Kidney.
Environ. Res. (1985)
65. Kjellström, T. and Nordberg, G. F.: A kinetic model of Cadmium
metabolism in the human being.
Environ. Res. 16 (1978) 248 - 269
66. Lauwerys, R. (Hrsg.): The Toxicology of Cadmium
Commission of the European Communities Luxemburg 1982
67. Drasch, G.: Persönliche Mitteilung (1987)
68. Schiele, R.: Kidney damage from occupational cadmium exposure.
Trace Elements in Medicine 3 (1986) 62 - 63
69. Subramanian, K. S., Meranger J. E.:
Diurnal variations in the concentration of cadmium in urine.
Clin. Chem. 30 (1984) 1110 - 1111
70. Elinder, C. G., Kjellström, T., Linman, L. and Pershagen G.:
Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden.
Environ. Res. 15 (1978) 473 - 484
71. Schiele R., Schaller, H. K., Valentin H.:
Nierenschäden bei beruflicher und usueller Kadmiumexposition.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 12 (1983) 242 - 249

Danksagung

Ich danke allen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. W. Spann

Vorstand des Institutes für Rechtsmedizin
der Universität München.

- für die Aufnahme der Arbeit in sein Institut.

Herrn PD Dr. Dr. G. Drasch

Institut für Rechtsmedizin der Universität
München.

- für Annahme und Auswahl des Themas, sowie
Beratung und Betreuung.

Herrn Dr. H. Gruhl

Toxikologische Abteilung des Instituts für
Laboratoriumsmedizin des Klinikums Augsburg.

- für Auswahl des Themas, Betreuung, Beratung
und Koordinierung.

Herrn Prof. Dr. H. Wagener

Chefarzt des Institutes für Laboratoriums-
medizin des Klinikums Augsburg

- für die Erlaubnis zur Durchführung der
Arbeit im Labor des Klinikums Augsburg.

Herrn Prof. Dr. R. Backmann

Chefarzt des Pathologischen Institutes
des Klinikums Augsburg

- für Entnahme und Überlassung von
Gewebeproben.

Herrn Prof. Dr. D. Renner

Chefarzt der 2. Medizinischen Klinik
des Klinikums Augsburg

- für Unterstützung und Beratung

Für Unterstützung im Arbeitsablauf und bei technischen Problemen danke ich auch ganz besonders den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentral-klinikums in Augsburg, vor allem im Pflegebereich, Labor, Pathologie und EDV, sowie Frau M. Steinbusch, Herrn Dr. K. Hellmann, Herrn Dipl.-Kfm. H.-G. Stark, Herrn Dipl.-Ing. J. Wörle, ferner all denen, die mir durch Anteilnahme und Rücksichtnahme behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt zum Abschluß denen, die mein Studium und diese Arbeit möglich gemacht haben: meinen Eltern.

Lebenslauf

Ulrich Gilek

geboren am 15.11.1958 in Augsburg

ledig

1965 bis 1969 Grundschule in Augsburg

1969 bis 1978 Peutinger-Gymnasium Augsburg

Juni 1978 Abitur am Peutinger Gymnasium

September 1978 bis März 1980 Kaufmännische Berufsausbildung

März 1980 bis September 1980 Assistent der Verkaufsleitung

Wintersemester 1980/81 Beginn des Studiums der Chemie an der
Universität Tübingen.

Sommersemester 1981 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Gießen

August 1982 Ärztliche Vorprüfung

Sommersemester 1983 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin
an der Technischen Universität München

August 1983 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Wintersemester 1983 Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Juli 1987 Approbation als Zahnarzt

1985 - 1988 Promotion zum Doktor med. dent.

